

*Anestesia Venosa com Alfentanil, Etomidato e Midazolam para Cirurgia Ginecológica Ambulatorial de Pequeno Porte. Influência da Dose de Midazolam **

Sérgio D. Belzarena, TSA ¹

Belzarena SD - Total Intravenous Anesthesia with Alfentanil, Etomidate and Midazolam for Outpatient Gynecological Surgery. Assessment of the Influence of the Dose of Midazolam

Background and Objectives - *There are several pharmacological interactions among benzodiazepines, hypnotics and opioids when they are administered in combination. Alfentanil, etomidate and midazolam are widely used for ambulatory procedures. The aim of this study is to assess clinical changes in the quality of anesthesia as a function of the dose of midazolam.*

Methods - *After informed consent, sixty female patients, submitted to curettage with or without dilatation under total intravenous anesthesia were randomly allocated into three groups of 20. After appropriate monitoring in the OR they received as premedicant a solution diluted to a volume of 5 ml containing: saline in Group 0, 0.05 mg.kg⁻¹ of midazolam in Group 5 and 0.1 mg.kg⁻¹ of midazolam in Group 10. Fixed doses of alfentanil (20 µg.kg⁻¹) and etomidate (0.15 mg.kg⁻¹) were administered two minutes later. Time to induction of and recovery from anesthesia was measured and side-effects were recorded. Heart rate, arterial blood pressure, respiratory rate and oxygen saturation (SpO₂) were registered at 6 moments before and after induction of anesthesia.*

Results - *Induction and recovery times were short. Cardiovascular variables were stable. Respiratory rate and oxygen saturation decreased in all patients. This effect was more prominent and sustained with increasing doses of midazolam. Nine patients from Group 10, six from Group 5 and 2 from Group 0 required ventilatory support due to a respiratory rate of less than 10 or SpO₂ less than 94%.*

Conclusion - *This combination of drugs produce anesthesia of good quality for outpatient gynecological procedures. Our data suggest that there is an agonism between etomidate and midazolam for the production of hypnosis and among the three drugs for the production of respiratory depression. A moderate dose of midazolam (0.05 mg.kg⁻¹) is recommended when this combination of drugs is used in outpatient anesthesia.*

* Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Santana do Livramento, RS; Apresentado no XLI Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Salvador, 1995

¹ Anestesiologista da Santa Casa de Misericórdia de Santana do Livramento, RS

Correspondência para Sérgio D. Belzarena

Rua José A. Domingues 96
97574-710 Livramento - RS

Apresentado em 24 de janeiro de 1996

Aceito para publicação em 12 de abril de 1996

© 1996, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

KEY WORDS - ANALGESICS: alfentanil; ANESTHESIA: outpatient; HYPNOTICS: etomidate, midazolam

Anestesia por via venosa, associando alfentanil, etomidato e midazolam, produz condições adequadas para procedimentos ginecológicos ambulatoriais de pequeno porte e de curta duração^{1,2}. No entanto, os estudos mencionados somente avaliaram diferenças nas variações das doses do hipnótico e do opióide sem analisar os efeitos do midazolam.

O midazolam é um imidazobenzodiazepínico. Tem as propriedades comuns a este grupo de drogas, sendo suas principais diferenças em relação aos demais benzodiazepínicos disponíveis a hidrossolubilidade da preparação parenteral, a ausência de metabólitos farmacologicamente ativos e a meia vida de eliminação muito curta (entre 1,5 e 2,5 horas). Estas características farmacológicas sugerem sua utilidade em procedimentos em regime ambulatorial^{3,4}.

Como entre o alfentanil e o etomidato existem muitos tipos de interação (agonistas e antagonistas), a modificação da dose do benzodiazepínico pode determinar efeitos diferentes, alterando a qualidade da anestesia⁵⁻¹¹.

O objetivo do presente estudo é avaliar as características da anestesia quando são associadas doses fixas de etomidato e alfentanil a doses variáveis de midazolam, em cirurgia ginecológica ambulatorial.

MÉTODO

Foram estudadas 60 pacientes do sexo feminino, estado físico ASA I e II, submetidas a cirurgias ginecológicas de pequeno porte (curetagem com ou sem dilatação do colo uterino). Todas foram previamente informadas e deram seu consentimento por escrito. O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital. À chegada da paciente à sala de cirurgia foi colocado eletrocardioscópio e oxímetro de pulso para registro de ritmo e frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio (SpO₂). As pressões arteriais 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. A seguir foi puncionada uma veia do dorso da mão ou antebraço com cateter de teflon nº 18 ou 20 e iniciada hidratação com solução de Ringer com lactato.

As pacientes foram divididas aleatoriamente em três grupos de 20. Todas receberam por via venosa na SO uma solução de 5 ml de volume contendo respectivamente: Grupo A - solução salina; Grupo B - 0,05 mg.kg⁻¹ de midazolam e Grupo C - 0,1 mg.kg⁻¹ de midazolam. Dois minutos após todas as pacientes receberam sucessivamente 20 µg.kg⁻¹ de alfentanil e 0,15 mg.kg⁻¹ de etomidato previamente diluído com água destilada na proporção 1:1. Todas as injeções foram administradas lentamente na velocidade de 0,1 ml.seg⁻¹.

O tempo transcorrido até a perda do reflexo corneal desde a injeção do etomidato (avaliado com estímulo usando um cotonete oftalmológico estéril) foi tomado como início (indução) da anestesia cirúrgica. FC, PAS, PAD, FR e SpO₂ foram medidos em 6 momentos: antes da administração do midazolam (Momento 0); com a paciente já anestesiada, antes de iniciar a cirurgia (Momento 1); ao início da cirurgia (Momento 2); aos 5 minutos de cirurgia (Momento 3); aos 10 minutos de cirurgia (Momento 4), e ao término do procedimento (Momento 5). O tempo transcorrido entre o fim da cirurgia e a abertura espontânea dos olhos, estimulada por comando verbal, foi tomado como a duração da 1ª fase de regressão da anestesia, e nesse momento a paciente era transferida para a sala de recuperação pós-anestésica (SRPA). Os demais estágios da recuperação foram avaliados em 3 tempos: 1- tempo de recuperação da consciência até conseguir dizer a data, seu endereço atual e a data de nascimento; 2- tempo de recuperação da anestesia- até obter 10 pontos na escala de Aldrete e Kroulik e 3- Alta SRPA- quando a paciente estava em condições adequadas para atividades simples e podia permanecer na sala

de pacientes ambulatoriais até a alta hospitalar.

Na análise estatística dos dados foram utilizados análise de variância para os dados de FR, FC e PA, teste *t* de Student para os dados demográficos contínuos, teste U de Mann-Whitney nas medidas de tempo de recuperação pós-anestésica e os testes X^2 e Kruskal-Wallis nas análises de variáveis categóricas (estado físico, ASA e efeitos colaterais). Devido às características dos dados colhidos foram adotados valores de $p < 0,01$ como significativos nos estudos de FC, PAS, PAD, FR e SpO₂. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos nas demais avaliações.

RESULTADOS

Os grupos foram homogêneos considerando idade, peso, altura e estado físico (Tabela I). O tempo para indução da anestesia foi rápido em todas as pacientes, sem diferença estatística entre os grupos (Tabela II). A estabilidade cardiovascular foi boa. Houve um aumento estatisticamente significativo da FC nos primeiros momentos da cirurgia no Grupo A, porém sem valor clínico (Tabelas III, IV e V).

Tabela I - Dados Demográficos #

	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Idade (anos)*	36±7	35±6	37±6
Peso (kg)*	64±9	68±9	68±10
Altura (cm)*	160±7	161±5	157±8
ASA I (n° pacientes)	16	16	18
ASA II (n° pacientes)	4	4	2

Não há diferença entre os grupos

Dados expressos como Média ± DP

Tabela II - Tempo de Indução da Anestesia#

Grupo A	Grupo B	Grupo C
43±13	38±14	35±16

Não há diferença entre os grupos

Dados expressos como Média ± DP

Tabela III - Valores da Frequência Cardíaca em bpm#

Momentos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
M0	92±8	86±7	88±9
M1	90±9	88±6	86±9
M2	110±12*	95±7	82±8
M3	114±11*	98±6	85±9
M4	95±11	92±6	82±7
M5	98±11	90±7	85±8

Dados expressos como Média ± DP

* $p < 0,01$ em relação ao Momento 0

Tabela IV - Valores da Pressão Arterial Sistólica em mmHg#

Momentos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
M0	128±10	125±10	127±10
M1	121±11	110±11	105±12
M2	126±10	115±11	110±10
M3	128±11	123±10	111±11
M4	125±10	116±11	115±11
M5	125±10	123±9	123±10

#Dados expressos como Média ± DP

Tabela V - Valores da Pressão Arterial Diastólica em mmHg#

Momentos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
M0	86±6	81±8	91±7
M1	80±7	65±7	64±10*
M2	83±8	68±5	71±9
M3	89±7	74±6	72±10
M4	92±7	75±6	75±9
M5	82±6	85±7	75±8

Dados expressos como Média ± DP

* $p < 0,01$ em relação ao Momento 0

A FR teve diminuição significativa nos três grupos, com rápida recuperação entre as pacientes que não receberam midazolam. A SpO₂ só diminuiu significativamente em pacientes do Grupo C. Foi necessária assistência ventilatória em nove pacientes do Grupo C, em seis do Grupo B e em dois do Grupo A para manter SpO₂ > 94% e/ou FR = 10. Não houve casos de apnéia (Tabelas VI e VII).

Tabela VI - Valores da Frequência Respiratória em CPM#

Momentos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
M0	18±2	17±2	18±1
M1	14±2*	12±2*	10±1*
M2	14±1*	12±2*	10±2*
M3	18±1	14±1*	11±1*
M4	16±2	13±1*	12±1*
M5	16±1	14±2*	14±1*

Dados expressos como Média ± DP

* p < 0,01 em relação ao Momento 0

Tabela VII - Valores da Saturação Periférica de O₂#

Momentos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
M0	98±1	98±1	98±1
M1	97±2	97±1	96±2
M2	96±2	96±2	94±2*
M3	97±2	96±2	95±2*
M4	97±1	97±2	96±2
M5	97±2	97±2	97±3

Dados expressos como Média ± DP

* p < 0,01 em relação ao Momento 0

Sete pacientes do grupo A receberam outra dose de etomidato (20% da inicial) por apresentarem retorno da consciência (abrir os olhos) embora com analgesia adequada, durante o procedimento.

Outros efeitos colaterais adversos tiveram baixa incidência sem diferença estatística entre os grupos (Tabela VIII). A recuperação pós-anestésica foi rápida, com duração semelhante porém significativamente mais rápida no Grupo A (Tabela IX). Todas as pacientes tiveram alta em regime ambulatorial.

Tabela VIII - Efeitos Colaterais Adversos Registrados#

	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Per-Operatório			
Dor	2	0	0
Mioclonia	1	0	1
Tosse	0	0	0
Rigidez de Tórax	0	0	0
Depressão Respiratória	2	6	9*
Pós-Operatório			
Náusea	2	3	2
Vômito	2	3	2

Dados expressos como número de pacientes em cada grupo que apresentou o efeito

* p < 0,05 comparado com o Grupo A

Tabela IX - Duração dos Tempos de Recuperação Pós-Anestésica#

	Grupo A	Grupo B	Grupo C
1ª Fase	2±1*	4±1	5±2
2ª Fase	4±2*	8±3	10±3
3ª Fase	12±6*	17±6	19±5

Dados expressos em minutos como Média ± DP

1ª Fase: Tempo transcorrido até que a paciente abra os olhos sob comando verbal

2ª Fase: Tempo transcorrido entre a 1ª Fase e a recuperação da consciência

3ª Fase: Tempo transcorrido entre a 1ª Fase e a alta da SRPA.

* p < 0,05 comparado com os grupos B e C

DISCUSSÃO

O midazolam é um benzodiazepínico hidrossolúvel na preparação para uso clínico (ampola). Seu coeficiente de partição água/lipídio muda quando se altera o pH, como ocorre após a administração venosa. Ao aumentar o pH da solução, um dos anéis estruturais se fecha e a droga aumenta sua lipossolubilidade numa relação de 14:1. Esse anel permanece aberto em pH baixo, outorgando hidrossolubilidade. Na ampola seu pH é 3 e seu coeficiente n-octanol/água é 34. Em contato com o sangue, o pH aumenta para 7,4 e seu coeficiente n-octanol/água muda para 475¹².

Esta propriedade é responsável pelas diferenças que existem entre midazolam e outros benzodiazepínicos e também por suas características favoráveis para uso em cirurgia ambulatorial. A hidrossolubilidade permite injeção venosa sem os problemas que causavam os solventes usados em outros benzodiazepínicos. A lipossolubilidade permite rápido início de ação, com duração curta, uma vez que os sistemas hepáticos de conjugação com o ácido glicurônico metabolizam facilmente a base lipossolúvel³.

Houve boa estabilidade cardiovascular, com manutenção dos níveis de pressão arterial e ligeiro aumento de FC nas pacientes que não receberam midazolam. No Grupo C que recebeu a dose mais alta de midazolam houve diminuição significativa da PAD no Momento 1, o que provav-

elmente foi devido a ação vasodilatadora periférica do midazolam¹³. Esta ação é mais evidente em casos de hipovolemia ou grande estresse emocional. Embora a segunda causa pudesse ser a situação das pacientes submetidas a curetagem uterina, não ocorreu durante o estudo. Como as doses usadas são pequenas poderiam ser a causa da ausência do efeito vasodilatador.

Isso pode significar que o plano anestésico foi mais superficial no Grupo A (sem midazolam), que também apresentou varias pacientes nas quais foi verificado retorno da consciência no período per-operatório. Não houve necessidade de complementação quando as três drogas foram associadas. A interação entre midazolam e opióides, acentuando o efeito hipnótico, é conhecida^{5-8,20}, havendo um agonismo do tipo sinergista. Este mesmo tipo de interação ocorre quando se associa midazolam e etomidato ou outros hipnóticos^{1,9-10}. Menos conhecido e mais controvertido é o efeito antagonista dos benzodiazepínicos sobre a ação antinociceptiva dos opióides, afirmado¹¹ ou negado²¹ que de certa forma neutraliza a ação como anestésico geral desta combinação. Por isso, o resultado clínico, mostrando melhor hipnose sem necessidade de complementação nos Grupos que receberam midazolam, deve ser atribuído a uma interação agonista entre etomidato e midazolam. Os efeitos do midazolam são mais potentes, quando comparados com outros benzodiazepínicos²². No entanto, pelas características físico-químicas e cinéticas já assinaladas, sua duração é menor^{3,4}. Este fato é favorável a seu emprego em cirurgia ambulatorial, quando desejamos boa qualidade anestésica e rápida recuperação. Já a associação entre etomidato e alfentanil não apresentou um efeito hipnótico de tipo sinergista, como era esperado de acordo com a hipótese do protocolo com base nos dados da literatura. Finalmente, outro estudo que usou propofol em lugar de etomidato²¹ mostrou que as interações que se estabelecem entre pares de drogas são mais intensas que quando se associam as três, sugere-

rindo que há efeitos agonistas e antagonistas entre elas.

Houve muitas pacientes com depressão respiratória que teve duração e intensidade proporcionalmente maior com a dose de benzodiazepínico administrada. Mais pacientes requereram assistência ventilatória e por mais tempo nos grupos com midazolam. Esta diferença em relação aos estudos anteriores^{1,2} pode ser devida à monitorização com oximetria de pulso, já que quase sempre a ventilação assistida foi instituída ao aparecer baixa saturação de O₂ em pacientes que mantinham frequência respiratória aceitável.

Vários estudos¹⁴⁻¹⁶ mostram que o midazolam deprime a resposta de hiperventilação à hipoxemia e ao aumento da PCO₂. Recentemente foi demonstrado que isto é independente da velocidade de injeção¹⁷ e que grande parte do efeito se deve às ações sobre a musculatura da respiração¹⁸. O diafragma é inibido o que obriga o aumento do trabalho dos músculos intercostais. Isto ocorre porque aumenta significativamente a resistência das vias aéreas¹⁹. Outros efeitos colaterais tiveram baixa incidência, sem diferenças entre os grupos, e sem retardar a alta hospitalar.

Todas as pacientes estudadas tiveram alta em regime ambulatorial, o que demonstra que a associação destas três drogas, embora aumente ligeiramente o tempo necessário para recuperação pós-anestésica, é adequada para estes procedimentos. Por outro lado, alfentanil, etomidato e midazolam combinados produziram anestesia de boa qualidade, com poucos efeitos colaterais.

Em conclusão, os dados deste estudo sugerem que há uma interação agonista (aditivo ou sinergista) entre midazolam e etomidato para produzir hipnose e agonismo entre as três drogas para deprimir a respiração. Os dois efeitos têm curta duração e não alteram o regime ambulatorial proposto. Os efeitos positivos são acentuados e os adversos atenuados quando se usa uma dose moderada de midazolam (0,5 mg.kg⁻¹).

etomidato, midazolam

Belzarena SD - Anestesia Venosa com Alfentanil, Etomidato e Midazolam para Cirurgia Ginecológica Ambulatorial de Pequeno Porte. Influência da Dose de Midazolam.

Justificativa e Objetivos - Há várias interações farmacológicas entre benzodiazepínicos, hipnóticos e opióides. Alfentanil etomidato e midazolam são freqüentemente usados em anestesia ambulatorial. O objetivo deste estudo foi avaliar se há mudanças na qualidade da anestesia quando as doses de midazolam são alteradas.

Método - Sessenta pacientes foram divididas aleatoriamente em 3 grupos de 20 e receberam anestesia intravenosa total para curetagem com ou sem dilatação do colo uterino. Após monitorização na SO, receberam inicialmente uma injeção venosa de 5 ml de volume contendo solução salina no Grupo A, 0,05 mg.kg⁻¹ de midazolam no Grupo B e 0,1 mg.kg⁻¹ de midazolam no Grupo C. Doses fixas de alfentanil (20 µg.kg⁻¹) e etomidato (0,15 mg.kg⁻¹) foram administradas 2 minutos depois. Foram medidos o tempo para indução e recuperação da anestesia. Os efeitos colaterais foram anotados. FC, PAS, PAD FR e SpO₂ foram registrados em 6 momentos antes e depois da indução da anestesia.

Resultados - Os tempos de indução e recuperação anestésica foram curtos. Os parâmetros cardiovasculares avaliados foram estáveis. A FR e SpO₂ diminuíram em todos os pacientes. Este efeito foi mais intenso e duradouro a medida que aumentou a dose de midazolam. Nove pacientes do Grupo C, 6 do grupo B e 2 do Grupo A receberam assistência ventilatória devido a FR < 10 ou SpO₂ < 94%.

Conclusão - Esta combinação de drogas produz anestesia de boa qualidade para cirurgia ginecológica ambulatorial. Os dados mostram que há um efeito agonista (aditivo ou sinergista) entre midazolam e etomidato na produção da hipnose e entre as 3 drogas na produção da depressão respiratória. É recomendada uma dose moderada de midazolam (0,05 mg.kg⁻¹).

UNITERMOS: ANALGÉSICOS: alfentanil; ANESTESIA: ambulatorial; HIPNÓTICOS:

Belzarena SD - Anestesia Venosa con Alfentanil, Etomidato y Midazolam para Cirugía Ginecológica de Tamaño Pequeño de Ambulatório. Influencia de la Dosis de Midazolam

Justificativa y Objetivos - Hay varias influencias farmacológicas entre benzodiazepínicos, hipnóticos y opióides. Alfentanil, etomidato y midazolam son frecuentemente usados en anestesia ambulatorial. Evaluar si hay cambios en la calidad de la anestesia cuando las dosis de midazolam son alteradas fue el objetivo de este estudio.

Método - Sesenta pacientes fueron divididas al acaso en 3 grupos de 20, recibieron anestesia intravenosa total para legrado uterino con o sin dilatación del cuello uterino. Después de la monitorización en la SO, inicialmente recibieron una inyección venosa de 5 ml de volumen conteniendo solución salina en el Grupo A, 0,05 mg.kg⁻¹ de midazolam en el Grupo B y 0,1 mg.kg⁻¹ de midazolam en el Grupo C. Dosis fijas de alfentanil (20 µg.kg⁻¹) y etomidato (0,15 mg.kg⁻¹) fueron administradas 2 minutos después. Fueron medidos también el tiempo para inducción y recuperación de la anestesia. Fueron anotados los efectos colaterales. FC, PAS, PAD, FR y SpO₂ fueron registrados en 6 momentos antes y después de la inducción de la anestesia.

Resultados - Los tiempos de inducción y recuperación anestésica fueron cortos. Los parámetros cardiovasculares evaluados fueron estables. La FR y SpO₂ disminuyeron en todos los pacientes. Este efecto fue más intenso y duradero a medida que aumentó la dosis de midazolam. Nueve pacientes del Grupo C, 6 del grupo B y 2 del Grupo A recibieron asistencia ventilatoria debido a FR < 10 o SpO₂ < 94%.

Conclusiones - Esta combinación de drogas produce anestesia de buena calidad para cirugía ginecológica ambulatoria. Los datos muestran que hay un efecto agonista (aditivo o sinergista) entre midazolam y etomidato en la producción de la hipnosis y entre las 3 drogas en la producción de la depresión respiratoria. Se recomienda una dosis moderada de midazolam

(0,05 mg.kg⁻¹).

REFERÊNCIAS

01. Belzarena SD - Anestesia venosa total para cirurgia ginecológica ambulatorial. Estudo de 4 doses de etomidato. Rev Bras Anesthesiol, 1992;42:151-156.
02. Belzarena SD - Anestesia venosa total para cirurgia ginecológica em regime ambulatorial. Associação de doses variáveis de alfentanil e doses fixas de etomidato e midazolam. Rev Bras Anestesiologia, 1994;44:175-180.
03. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW - Midazolam. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs, 1984;28:519-543.
04. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR et al - Midazolam: pharmacology and uses. Anesthesiology, 1985; 62:310-324.
05. Vinik HR, Bradley Jr EL, Kissin I - Midazolam-alfentanil synergism for anesthetic induction in patients. Anesth Analg, 1989;69:213-217.
06. Ben Shlomo I, Abd-El Khalim H, Ezry J et al - Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anesthesia. Br J Anaesth, 1990;66:45-47.
07. Halliday NJ, Dundee JW, Harper KW - Influence of alfentanil and fentanyl pretreatment on the action of midazolam. Br J Anaesth, 1985;57:351-352.
08. Kissin I, Vinik HR, Castillo R et al - Alfentanil potentiates midazolam-induced unconsciousness in subanalgesic doses. Anesth Analg, 1990;71:65-69.
09. Tverskoy M, Ben Shlomo I, Ezry J et al - Midazolam acts synergistically with methohexitone for induction of anesthesia. Br J Anaesth, 1989;63:109-112.
10. Tverskoy M, Fleishman G, Bradley Jr EL et al - Midazolam-thiopental anesthetic interactions in patients. Anesth Analg, 1988;67:342-345.
11. Rosland JH, Hole K - 1,4 benzodiazepines antagonizes opiate-induced antinociception in mice. Anesth Analg, 1990;71:242-248.
12. Gerecke M - Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. Br J Clin Pharmacol, 1983;16:11-16.
13. Schulte-Sasse U, Hess W, Tarnow J - Haemodynamic responses to induction of anaesthesia using midazolam in cardiac surgical patients. Br J Anaesth, 1982;54:1053-1059.
14. Alexander CM, Gross JB - Sedative doses of midazolam depress hypoxic ventilatory responses in humans. Anesth Analg, 1988;67:377-823.
15. Forster A, Gardaz JP, Suter PM et al - Respiratory depression by midazolam and diazepam. Anesthesiology, 1980; 53:494-497.
16. Power SJ, Morgan M, Chakrabarti MK - Carbon dioxide response curve following midazolam and diazepam. Br J Anaesth, 1983;55:837-841.
17. Alexander CM, Teller LE, Gross JB - Slow injection does not prevent midazolam-induced ventilatory depression. Anesth Analg, 1992;74:260-264.
18. Mollieux S, Dureuil B, Montravers P et al - Effects of midazolam on respiratory muscles in humans. Anesth Analg, 1992;77:592-597.
19. Montravers P, Dureuil B, Desmots JM - Effects of intravenous midazolam on upper airway resistances. Br J Anaesth, 1989;68:27-31.
20. Tverskoy M, Fleishman G, Ezry J et al - Midazolam-morphine interactions in patients. Anesth Analg, 1989;68:282-285.
21. Short TG, Plummer JL, Chui PT - Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. Br J Anaesth, 1992;162:162-167.
22. Nuotto EJ, Korttila KT, Lichtor JL et al - Sedation and recovery of psychomotor function after intravenous administration of various doses of midazolam and diazepam. Anesth Analg, 1992;74: 265-271.