

Efeitos Sedativos e Cardiovasculares do Midazolam e do Diazepam, Associados ou não a Clonidina, em Pacientes Submetidos a Estudos Hemodinâmicos por Suspeita de Doença Arterial Coronariana

Sedative and Cardiovascular Effects of Midazolam and Diazepam Alone or Combined with Clonidine in Patients Undergoing Hemodynamic Studies for Suspected Coronary Artery Disease

Jedson dos Santos Nascimento, Norma Sueli Pinheiro Modolo, Roberto Cruz Rocha Silva, Kleber Pimentel Santos, Heitor Ghissoni de Carvalho

Hospital Santa Izabel - Salvador, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: A sedação durante a cineangiocoronariografia tem sido pouco estudada e saber qual é a melhor droga para sedar esses pacientes é um questionamento importante.

Objetivo: Avaliar a qualidade da sedação e os efeitos sobre a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA) do midazolam e do diazepam, associados ou não a clonidina, em pacientes com suspeita de doença coronariana.

Métodos: Foi desenvolvido ensaio clínico prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado, com 160 pacientes divididos em cinco grupos de 32 pacientes cada, de acordo com o fármaco utilizado: grupo C (clonidina 0,5 µg/kg); grupo M (midazolam 40 µg/kg); grupo MC (associação de midazolam 40 µg/kg e clonidina 0,5 µg/kg); grupo D (diazepam 40 µg/kg); e grupo DC (associação de diazepam 40 µg/kg e clonidina 0,5 µg/kg). A sedação foi avaliada com base na escala de Ramsay e no consumo de meperidina 0,04 mg.kg⁻¹. A PA invasiva, a FC e o escore de sedação foram analisados a cada cinco minutos em quatro diferentes momentos.

Resultados: Os pacientes que utilizaram midazolam apresentaram maiores escores de sedação e variação da FC e da PA ($p < 0,05$). Os que utilizaram diazepam ou clonidina tiveram menores escores de sedação e mais satisfatórios para a realização do exame e apresentaram menor variação da PA e da FC ($p > 0,05$).

Conclusão: O midazolam foi associado a maior efeito sedativo e cardiovascular enquanto o diazepam causou menor efeito sedativo e cardiovascular. A clonidina e o diazepam tiveram efeitos semelhantes na PA, na FC e na sedação. (Arq Bras Cardiol 2007;89(6):403-408)

Palavras-chave: Clonidina, midazolam, diazepam, sedação consciente.

Summary

Background: Sedation during coronary angiography has been rarely studied, and it is important to know which drug is the best to sedate these patients.

Objective: To evaluate the quality of sedation and the effects of midazolam and diazepam alone or combined with clonidine on the heart rate (HR) and blood pressure (BP) of patients with suspected coronary artery disease.

Methods: This is a controlled, randomized, double-blind, prospective clinical study of 160 patients divided into five groups of 32 patients each, according to the drug used: group C (clonidine 0.5 µg/kg); group M (midazolam 40 µg/kg); group MC (combination of midazolam 40 µg/kg and clonidine 0.5 µg/kg); group D (diazepam 40 µg/kg); and group DC (combination of diazepam 40 µg/kg and clonidine 0.5 µg/kg). Sedation was evaluated based on the Ramsay scale and on the use of meperidine 0.04 mg.kg⁻¹. Invasive BP monitoring, HR and the sedation score were analyzed every five minutes at four different time points.

Results: Patients who received midazolam presented higher sedation scores as well as HR and BP variation ($p < 0.05$). Those who received diazepam or clonidine had lower sedation scores, which were more satisfactory for the performance of the procedure, and presented a lower BP and HR variation ($p > 0.05$).

Conclusion: Midazolam was associated with a greater sedative and cardiovascular effect, whereas for diazepam these effects were less intense. Clonidine and diazepam had similar effects on BP, HR and sedation. (Arq Bras Cardiol 2007;89(6):365-370)

Key words: Clonidine; midazolam; diazepam; conscious sedation.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Jedson dos Santos Nascimento •

Rua Engenheiro José Anasoh, 28 – Brotas – 40275-220 – Salvador, BA – Brasil

E-mail: jedsonnascimento@terra.com.br

Artigo recebido em 22/01/07; revisado recebido em 31/03/07; aceito em 21/06/07.

Introdução

A clonidina diminui o tônus simpático e aumenta o tônus parassimpático, reduzindo, conseqüentemente, a frequência cardíaca (FC), o metabolismo sistêmico, a contratilidade miocárdica e a resistência vascular sistêmica. Todos esses efeitos resultam em diminuição do requerimento miocárdico de oxigênio, aspectos que devem ser respeitados nos pacientes com doença coronariana^{1,2}.

O controle da resposta autonômica no paciente com suspeita de doença coronariana já é realizado com o uso de betabloqueadores, cuja eficácia é bem conhecida³. Os alfa₂ agonistas, como a clonidina, estão sendo estudados e seus benefícios no controle autonômico são evidentes^{1,2}.

Existem poucos estudos sobre sedação durante a cineangiocoronariografia, e os dados sobre o uso de alfa₂ agonistas são particularmente pobres¹⁻³. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da clonidina, comparando-a com dois benzodiazepínicos (midazolam e diazepam) e suas associações, observando seus efeitos sobre a pressão arterial (PA), a FC e a sedação nos pacientes submetidos a cineangiocoronariografia.

Métodos

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e assinatura do consentimento informado, foi realizado ensaio clínico prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado.

Antes de assinar o consentimento informado, os pacientes receberam esclarecimentos sobre as rotinas do serviço e dos objetivos do presente trabalho. Foi também comunicado que poderiam ser utilizados clonidina ou benzodiazepínicos e que seus possíveis benefícios durante o exame seriam avaliados.

O estudo incluiu 160 pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 80 anos de idade, os quais foram submetidos a cineangiocoronariografia eletiva, todos com cintilografia miocárdica ou teste de esforço positivos para isquemia.

Foram excluídos os pacientes com angina instável, índice de massa corporal maior que 35, alteração do sensorio que impedisse a avaliação, e história de alergia às drogas utilizadas.

Os parâmetros utilizados neste estudo foram a PA, a FC e o escore de sedação conforme a escala de Ramsay⁴ (tab. 1).

Tabela 1 - Escala de Ramsay⁴

1	Paciente ansioso, agitado, impaciente ou ambos.
2	Paciente cooperativo, orientado e tranqüilo.
3	Paciente que responde somente ao comando verbal.
4	Paciente que demonstra resposta ativa a um toque leve na glabella ou a um estímulo sonoro auditivo.
5	Paciente que demonstra resposta débil a um toque leve na glabella ou a um estímulo sonoro auditivo.
6	Paciente que não responde aos mesmos estímulos dos itens 4 ou 5.

Os pacientes eram monitorizados na sala de Hemodinâmica com oximetria de pulso (Criticare 504DX), eletrocardiografia contínua com seis derivações, e PA invasiva através de artéria femoral ou braquial, a depender da abordagem utilizada no exame (Polígrafo SP12 - TEB[®]).

Todos os pacientes estavam em jejum há pelo menos oito horas e não receberam nenhum tipo de medicação ansiolítica.

Um cateter número 20 foi introduzido na veia cefálica do membro superior esquerdo, seguido da infusão padrão de 10 ml/kg/h de solução fisiológica a 0,9%.

Os pacientes foram divididos randomicamente, com a utilização do programa PEPI (*Computer Programs for Epidemiologists*, J.H. Abramson & Paul M. Gahlinger, versão 4.04x, 2001), em cinco grupos, com sorteio de envelope selado. As seringas contendo a droga eram preparadas por um pesquisador que não fosse avaliar o paciente.

Para o cálculo de tamanho amostral foram usados os seguintes parâmetros: erro α de 5%, poder de 80%, tendo diferença de média entre os grupos de 16 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS), com desvio padrão de 20,22 mmHg no grupo controle e de 22,58 mmHg no grupo teste. Com esses parâmetros, chegou-se a um tamanho amostral mínimo de 30 pacientes para cada grupo. Para compensar possíveis perdas, optou-se pela utilização de 32 pacientes em cada grupo. Esses parâmetros foram adquiridos da dissertação de mestrado de Nascimento⁵, que estudou os efeitos sedativos e cardiovasculares da clonidina e/ou midazolam em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana. A PAS foi utilizada como parâmetro, pois é um dos fatores de importância na avaliação hemodinâmica do paciente com doença coronariana.

Os pacientes foram divididos em cinco grupos de 32 pacientes cada, de acordo com o fármaco utilizado: grupo C (clonidina 0,5 μ g/kg); grupo M (midazolam 40 μ g/kg); grupo MC (associação de midazolam 40 μ g/kg e clonidina 0,5 μ g/kg); grupo D (diazepam 40 μ g/kg); e grupo DC (associação de diazepam 40 μ g/kg e clonidina 0,5 μ g/kg).

A punção da artéria femoral foi escolhida para os pacientes internados no hospital e a dissecação da artéria braquial, para os pacientes ambulatoriais. Depois disso, os pacientes também foram monitorizados com oximetria de pulso e eletrocardiografia contínua, para então ser iniciada a avaliação. A FC, a PA e a sedação eram avaliadas no início da injeção venosa e a cada cinco minutos até o final do procedimento.

Houve variação de 15 a 90 minutos no tempo do exame, dependendo do paciente e da dificuldade técnica. Por isso, foi necessário criar uma avaliação em momentos específicos para corrigir esse aspecto. Assim, foram escolhidos quatro momentos para avaliação da PA, da FC e dos escores de sedação nos pacientes: momento 1 (M1), antes da injeção venosa, seria o momento controle; momento 2 (M2), cinco minutos após a injeção da droga; momento 3 (M3), mediana do tempo do exame, tendo sido a escolhida pois ocorreria na metade do tempo do procedimento; e momento 4 (M4), final do exame.

As complicações avaliadas foram bradicardia e hipotensão, bem como a prevalência do uso de betabloqueadores como tratamento da insuficiência coronariana.

Com relação à sedação, por questões éticas, foi utilizada meperidina 0,4 mg/kg nos pacientes que continuaram agitados ou ansiosos após 10 minutos do início do exame, sendo a necessidade de utilização dessa droga um dos parâmetros de eficácia sedativa da clonidina.

Após o término do exame, os pacientes eram observados no mínimo durante uma hora e no máximo por quatro horas, mas poderiam ser mantidos internados caso houvesse indicação, como resultado da gravidade da afecção ou da necessidade de repouso e imobilização quando da abordagem da artéria femoral.

Os pacientes cujo exame era realizado por via femoral receberam alta cerca de 24 horas após o procedimento, obviamente se o diagnóstico da cineangiogramiografia assim o permitisse.

Os pacientes ambulatoriais abordados com dissecação da artéria braquial foram liberados do hospital, a não ser que ocorresse complicações durante o procedimento ou agravamento de lesões coronarianas que justificassem sua internação. Esses pacientes eram orientados a retornar para o serviço caso surgisse qualquer complicação.

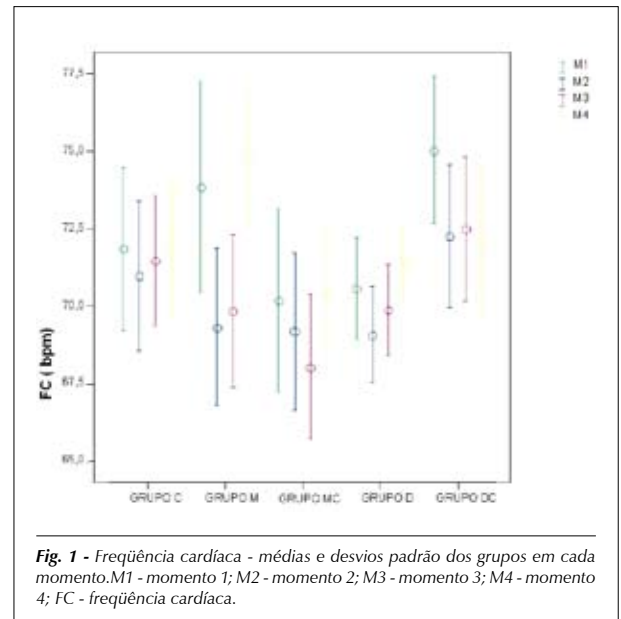
Na apresentação dos resultados de variáveis contínuas, as variáveis categóricas foram descritas, por média e mediana, por meio de porcentual. Para inferência, foram utilizados a análise de variância (ANOVA) ou o teste de Kruskal-Wallis nas variáveis contínuas e o teste do X² ou o teste exato de Fisher para variáveis categóricas, adotando-se α de 5% (erro tipo I).

Resultados

Nenhuma diferença foi observada nos grupos estudados com relação a sexo, idade, peso, altura ou índice de massa corporal (tab. 2).

O estudo foi realizado durante seis meses, de julho a dezembro de 2006. A prevalência do uso de betabloqueadores foi semelhante entre os grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Com relação à FC, segundo a análise estatística dos grupos em cada momento, o M1 valida a homogeneidade da amostra, pois não existem diferenças significativas. No M2, observa-se que os grupos que utilizaram midazolam apresentaram maiores variações ($p < 0,05$), enquanto os demais, que utilizaram clonidina e/ou diazepam, inclusive o grupo MC, apresentaram tendência a maior estabilidade, sem diferenças na análise estatística. O M3 e o M4 mantêm o padrão de diferença apenas no grupo M (fig. 1).



Na PAS, a comparação dos grupos em cada momento demonstrou que apenas no M1 os grupos não diferiram. Nos momentos posteriores, apenas o grupo D diferiu estatisticamente do grupo MC no M2 e do grupo M no M3, demonstrando que o diazepam tem efeito mínimo sobre a PAS e o midazolam isolado ou quando associado

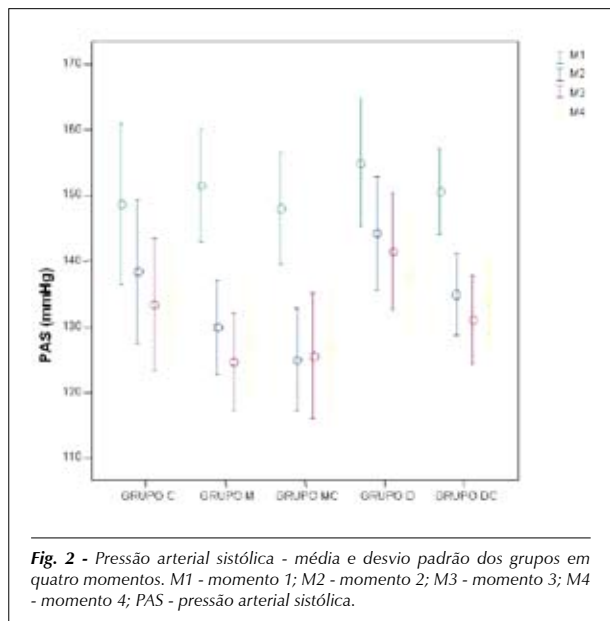
Tabela 2 - Média e desvio padrão das variáveis antropométricas e da idade dos pacientes

Grupo	Variável				Sexo	
	Idade*	Peso*	Altura*	IMC*	M	F
Grupo C	59,22 ± 12,51	59,22 ± 12,51	1,65 ± 0,76	25,22 ± 3,47	23	9
Grupo M	62,03 ± 10,58	62,03 ± 10,58	1,65 ± 0,89	25,09 ± 2,73	23	9
Grupo MC	58,53 ± 12,08	58,53 ± 12,08	1,65 ± 0,85	25,79 ± 2,98	22	10
Grupo D	62,56 ± 09,60	62,56 ± 09,60	1,64 ± 0,81	26,24 ± 3,14	19	13
Grupo DC	60,97 ± 10,96	60,97 ± 10,96	1,65 ± 0,81	25,22 ± 3,63	23	9
Total	60,66 ± 11,17	70,28 ± 11,08	1,65 ± 0,83	25,56 ± 3,19	110	50
Estatística	$p > 0,50$	$p > 0,50$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	

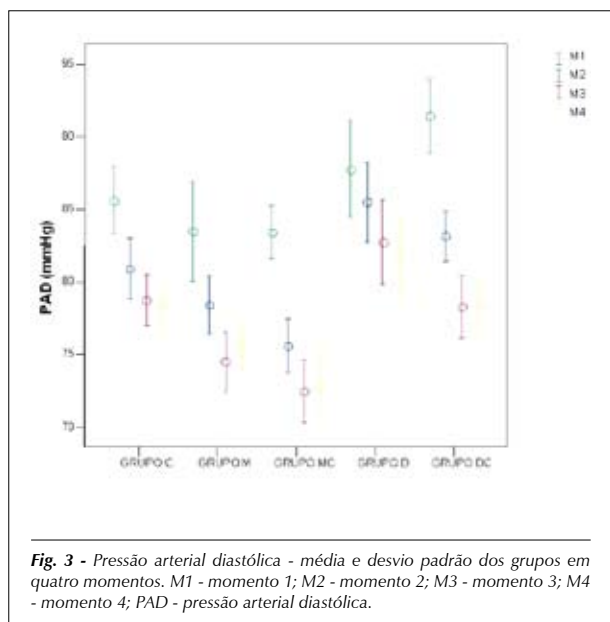
Comentários: Os cinco grupos não diferiram em relação a sexo, idade, peso, altura ou IMC. * Valores expressos em média ± desvio padrão. IMC - índice de massa corporal; M - masculino; F - feminino.

Artigo Original

a clonidina tem efeito hipotensor, apresentando redução estatisticamente significativa sobre a PA. Os grupos não diferiram estatisticamente no M4 (fig. 2).



Na pressão arterial diastólica (PAD), a análise das diferenças entre os grupos em cada momento revelou que apenas em M1 os grupos foram semelhantes, e em M2, M3 e M4 o grupo D apresentou valores que diferiram estatisticamente do grupo MC ($p < 0,05$). Os demais grupos não apresentaram diferenças relevantes (fig. 3).



Com relação ao comportamento sedativo, o consumo de meperidina não diferiu entre os grupos ($p > 0,10$) (fig. 2). No entanto, os escores de sedação apresentaram diferenças

estatisticamente significativas, principalmente em M2, M3 e M4, provando que não houve homogeneidade no comportamento sedativo (figs. 4 a 6).

Com relação aos momentos do estudo, a média do tempo de realização dos exames (M4) foi de $25,44 \pm 11,13$ minutos, e o M3, mediana do tempo do exame, foi de $13,69 \pm 5,64$ minutos.

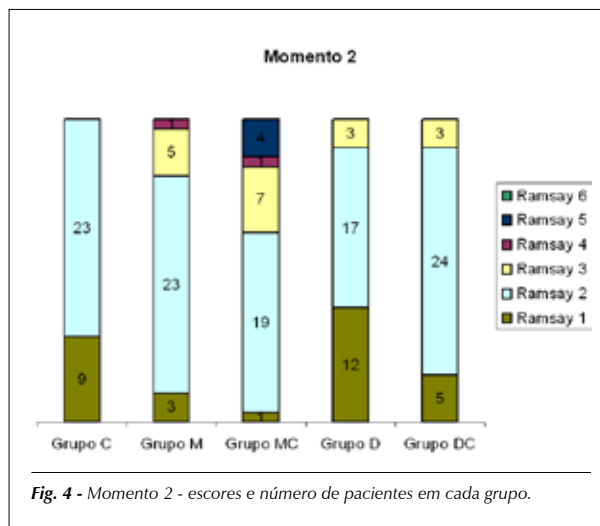


Fig. 4 - Momento 2 - escores e número de pacientes em cada grupo.

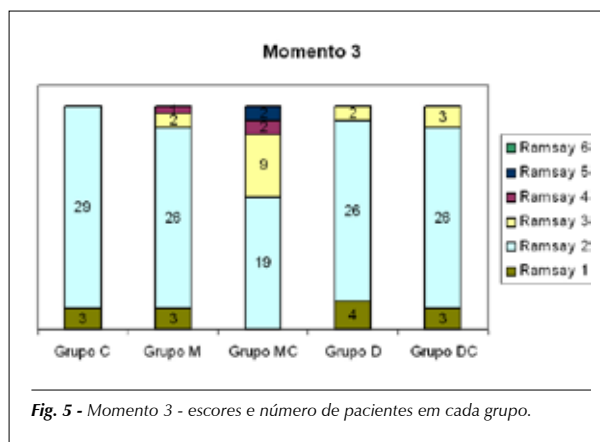


Fig. 5 - Momento 3 - escores e número de pacientes em cada grupo.

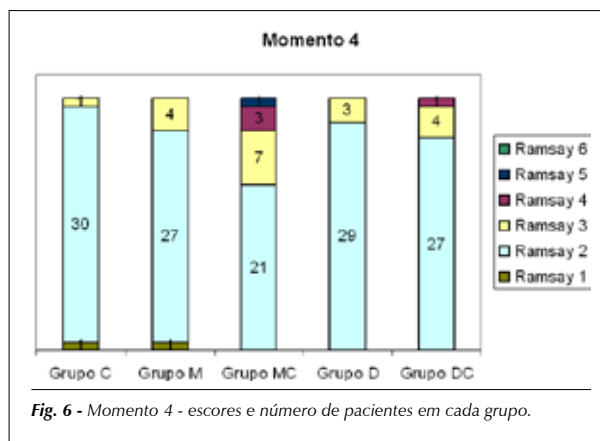


Fig. 6 - Momento 4 - escores e número de pacientes em cada grupo.

Nenhum paciente apresentou hipotensão que necessitasse de tratamento. Com relação à bradicardia, não houve diferença estatística entre os grupos; no entanto, no grupo MC, 4 pacientes necessitaram de tratamento com atropina 0,01 mg/kg, seguido do grupo M, com 2 pacientes, dos grupos C e DC, com 1 paciente cada, e do grupo D, que não necessitou do tratamento.

Discussão

A clonidina mostrou ser uma droga efetiva no controle da PA e da FC, tendo efeito sedativo discreto, o que é desejável no Laboratório de Hemodinâmica (figs. 1 a 6).

A monitorização invasiva da PA, por via femoral ou braquial, é rotineira na cineangiografografia, sendo método bastante fidedigno de avaliação da pressão sanguínea.

Para a avaliação da sedação, foi empregada a escala de Ramsay, bastante utilizada por diversos autores e trabalhos em anestesiologia e terapia intensiva, que tem mostrado ser um método consagrado em qualidade de avaliação de sedação^{4,6,7}.

Como o tempo médio do exame foi de $25,44 \pm 11,13$ minutos, quatro avaliações pontuais nesse intervalo foram suficientes para contemplar a maior parte das variações existentes.

A dose de clonidina de $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ é menor que a utilizada na literatura (habitualmente maior que $1 \mu\text{g}/\text{kg}$). Alguns autores defendem que doses como as usadas neste trabalho são efetivas no controle da PA e da FC⁸⁻¹⁰.

Com relação à bradicardia e à hipotensão, que seriam as complicações mais esperadas com o uso da clonidina, não se observou nenhum paciente com hipotensão e apenas 8 pacientes apresentaram bradicardia, que foi tratada com atropina, não apresentando diferença com significância estatística entre os grupos.

Com relação ao comportamento da FC e da PA, os grupos que utilizaram midazolam apresentaram variações significativas quando comparados aos demais grupos. O grupo MC, particularmente, demonstrou que a clonidina estabilizou a resposta cardiovascular, não havendo grandes variações, como foi observado no grupo M (figs. 1 a 3).

A presença de M1 foi importante, pois validou a homogeneidade dos grupos antes da interferência do pesquisador e todos os parâmetros avaliados foram semelhantes entre os grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p > 0,10$).

O M2 trouxe a idéia de que haveria efeito imediato da clonidina, não só na PA e na FC, como também potencialização dos benzodiazepínicos em suas respostas sedativas, ou seja, existe um efeito precoce dessa droga que merece ser ressaltado na literatura, e no paciente coronariano pode ser usado com segurança ($p < 0,05$) (figs. 1 a 4).

No M3, continua-se a observar interação da clonidina particularmente com o midazolam, potencializando o efeito sedativo e estabilizando os parâmetros cardiovasculares com diferença estatística significativa ($p < 0,05$) (figs. 1 a 4).

No M4, observou-se o efeito potencializador da clonidina sobre os benzodiazepínicos, e nos dois grupos nos quais houve a associação (grupos DC e MC) os escores não diferiram

estatisticamente, corroborando uma possível potencialização 30 minutos após sua administração (figs. 1 a 4).

É interessante ressaltar a importância da diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio no paciente que tem doença arterial coronariana, pois nele quanto maior a FC e a PA maior o trabalho do coração e maior o risco de isquemia^{1,11}.

Existe benefício desde que os valores da FC e da PA se mantenham dentro dos limites fisiológicos, pois se houver hipotensão o risco de isquemia aumenta. Como nenhum paciente nesse grupo apresentou hipotensão, presume-se que as doses de clonidina e benzodiazepínicos tenham sido satisfatórias.

Alguns autores referem-se ao potencial dos alfa₂ agonistas, como a clonidina, de diminuir a morbidade cardiovascular. Esse ponto ainda é controverso, mas alguns autores têm comparado o efeito da clonidina aos dos betabloqueadores na proteção miocárdica^{1-3,12}. Neste trabalho, a clonidina apresentou efeito sedativo semelhante ao do diazepam, com controle autonômico característico dos alfa₂ agonistas, diminuindo o trabalho miocárdico.

Apesar de não existir consenso sobre sedação no Laboratório de Hemodinâmica, Nascimento e cols.² demonstraram o benefício do uso de sedativos sobre a PA e a FC. Essa discussão retorna neste momento, quando a clonidina está sendo comparada com os benzodiazepínicos, particularmente com resultados de estabilização cardiovascular superiores aos do midazolam.

No aspecto da preservação da consciência, a clonidina e o diazepam foram superiores, pois o midazolam isolado ou associado à clonidina teve como resultado pacientes que não estavam cooperativos, o que é indesejável no Laboratório de Hemodinâmica.

A clonidina tem efeito sedativo que depende da dose utilizada e seu sítio de ação é o lócus cerúleo, pequeno núcleo neuronal localizado na parte superior do tronco cerebral. Esse efeito já foi descrito por vários autores e é importante ressaltar que o efeito sedativo não é consequência de hipotensão ou de qualquer efeito cardiovascular¹⁻³.

Os benzodiazepínicos têm seu efeito sedativo mediado pelos receptores do ácido gama-aminobutírico e seus efeitos cardiovasculares parecem ocorrer por outros mecanismos. O midazolam, por exemplo, tem efeito depressor da resposta simpática, que determina hipotensão e, no presente estudo, maior incidência de bradicardia. O diazepam, ao contrário, tem efeito de estabilização cardiovascular, que, inclusive, o endossa para utilização em pacientes com insuficiência cardíaca grave, por aumentar a resposta inotrópica provavelmente em decorrência do fato de inibir a fosfodiesterase quatro¹³⁻¹⁸.

A escolha da meperidina ocorreu por questões éticas, pois, por se tratar de estudo duplo-cego, se o paciente apresentasse ansiedade ou agitação haveria uma opção para tratamento. Essa droga, muito utilizada para sedação em diversos procedimentos, representou ao mesmo tempo um parâmetro de avaliação da qualidade da sedação^{16,19}, sendo no presente estudo uma prova da validação da qualidade sedativa da clonidina quando comparada com os benzodiazepínicos, por não ter havido diferença estatística entre eles.

O número de trabalhos nacionais sobre sedação em

cineangiografias é pequeno. Espera-se, com esta pesquisa, contribuir para a melhora do cuidado dos pacientes com risco coronariano. E, do ponto de vista prático, retomase a discussão da melhora da assistência médica do paciente que é submetido a cineangiografias. Hoje não existe consenso sequer se esses pacientes devem ser sedados^{2,20}, e com este trabalho foram demonstrados os benefícios no controle da PA e da FC.

Conclusão

Assim, este trabalho demonstrou que a clonidina tem efeito sedativo comparável ao do diazepam. O midazolam apresentou escores de sedação muito profundos, o que não é desejável para a realização da cineangiografia. A associação de clonidina com benzodiazepínicos potencializou

os efeitos sedativos e aumentou a estabilidade cardiovascular desses fármacos.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Jedson dos Santos Nascimento pela Universidade Estadual Paulista - Botucatu (UNESP).

Referências

- Wallace AW. Clonidine and modification of perioperative outcome. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006; 19: 411-7.
- Nascimento JS, Modolo NSP, Carvalho HG, Dórea EML, Sntos KP. Clonidina na cineangiografias: efeitos sedativos sobre a pressão arterial e frequência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87: 603-8.
- Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med.* 2003; 114: 742-52.
- Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 1974; 2: 656-9.
- Nascimento JS. Efeitos sedativos e cardiovasculares da clonidina e/ou midazolam em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana [dissertação]. São Paulo: Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho (UNESP); 2004.
- De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intens Care Med.* 2000; 26: 275-85.
- Watson BD, Kane-Gill SL. Sedation assessment in critically ill adults: 2001-2004 update. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 1898-906.
- Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusion in humans. *Br J Anaesth.* 2001; 86: 5-11.
- Bergendahl HTG, Eksborg S, Lönnqvist PA. Low-dose intravenous clonidine in children: plasma concentrations and haemodynamic response. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41: 381-4.
- Ambrose C, Sale S, Howells R, Bevan C, Jenkins I, Weir P, et al. Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. *Br J Anaesth.* 2000; 84: 794-6.
- Stevens RD, Burri H, Tramèr MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2003; 97: 623-33.
- Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, Obara H, Maekawa M, Kamae I, et al. Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology.* 2002; 96: 323-9.
- Sumim AN, Khairedinova OP, Galimzianov DM. Effects of diazepam on intracardiac hemodynamics in patients with chronic cardiac failure. *Klin Med.* 2003; 81: 26-30.
- Juan-Fita MJ, Vargas ML, Hernandez J. Diazepam enhances inotropic responses to dopamine in rat ventricular myocardium. *Anesth Analg.* 2006; 102: 676-81.
- Park S, Sohn J, Kim C, Chang KC, Shin II-W, Park K, et al. Diazepam attenuates phenylephrine-induced contractions in rat aorta. *Anesth Analg.* 2006; 102: 682-9.
- Takada K, Clark DJ, Davies MF, Tonner PH, Bertaccini E, Maze M. Meperidine exerts agonist activity at the alpha 2B adrenoceptor subtype. *Anesthesiology.* 2002; 96: 1420-6.
- Taittonen MT, Kirvella OA, Aantaa R, Kanto J. Cardiovascular and metabolic responses to clonidine and midazolam premedication. *Eur J Anaesth.* 1997; 14: 190-6.
- Taittonen MT, Kirvella OA, Aantaa R, Kanto J. The effect of clonidine or midazolam premedication on perioperative responses during ketamine anesthesia. *Anesth Analg.* 1998; 87 (1): 161-7.
- Marriott P, Laasch H-U, Wilbraham L, Marriott A, England RE, Martin DF. Conscious sedation for endoscopic and non-endoscopic interventional gastrointestinal procedures: meeting patients' expectations, missing the standard. *Clin Radiol.* 2004; 59: 180-5.
- Baris S, Karakaya D, Aykent R, Kirdar K, Sagkan O, Tur A. Comparison of midazolam with or without fentanyl for conscious sedation and hemodynamics in coronary angiography. *Can J Cardiol.* 2001; 17: 277-81.