

## Indução da Anestesia: Período Crítico?

J. R. Nocite, TSA<sup>¶</sup>

Nocite J R — Induction of anesthesia: A critical period? Rev Bras Anest, 1985; 35: 4: 301 - 306

Induction of anesthesia and tracheal intubation are followed by fluctuations of arterial pressure and cardiac rate, due to the effects of anesthetics on both circulation and plasma catecholamine responses to tracheal intubation. Hypersensitivity reactions to intravenous anesthetics and muscle relaxants may develop in this period. Induction agents and drugs used as pre-medicants have depressant effects on lower oesophageal sphincter tone and can increase the risk of regurgitation and thus, pulmonary aspiration of gastric contents. In view of the above, induction of anesthesia must be regarded as a critical period, and the anesthesiologist should take prophylactic measures in order to minimize the risks.

**Key - Words:** ANESTHESIA: general, inhalation, intravenous, INDUCTION; SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM: catecholamine, liberation; TRACHEAL INTUBATION

O PERÍODO inicial do ato anestésico cirúrgico, englobando a indução da anestesia, a intubação traqueal e a estimulação cirúrgica, induz respostas cardiovasculares caracterizadas por alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca e por distúrbios do ritmo cardíaco. Estas respostas podem ser devidas a vários fatores, entre os quais: efeito sobre a função miocárdica e a resistência vascular sistêmica de fármacos utilizados na indução; efeito vagolítico de drogas utilizadas para induzir a anestesia e proporcionar relaxamento muscular; descarga reflexa simpática-adrenal, atestada pela atenuação das respostas com o emprego de bloqueadores adrenérgicos<sup>1,2</sup>.

As implicações clínicas destas respostas são óbvias. Elevações súbitas da pressão arterial têm sido responsabilizadas pela ocorrência de isquemia do miocárdio, insuficiência ventricular esquerda e hemorragia cerebral durante anestesia, sendo estes problemas mais frequentes em pacientes com doença ateromatosa coronariana ou cerebral bem como em hipertensos<sup>3,5</sup>. Por outro lado, episódios de hipotensão arterial abrupta decorrentes dos efeitos farmacológicos dos anestésicos sobre o sistema cardiovascular, podem levar a fenômenos isquêmicos miocárdicos e cerebrais, especialmente naqueles

pacientes com baixa reserva circulatória. Todas estas complicações são mais comuns na fase de indução da anestesia, justamente quando o organismo do paciente está se adaptando aos efeitos de fármacos e manobras necessárias à realização do ato anestésico-cirúrgico.

Mas não são apenas as respostas cardiovasculares que aumentam o risco de complicações durante a indução. É neste período que se manifestam as reações de hipersensibilidade aos agentes venosos empregados na técnica de indução. É nele também que se manifestam os problemas clínicos (regurgitação e possível aspiração de material gástrico) decorrentes dos efeitos de drogas utilizadas na pré-medicação e na indução sobre o tono do esfíncter inferior.

O conhecimento pelo anestesiológico destes "fatores de risco" bem como das medidas para minimizá-los, pode reduzir substancialmente a morbidade e a mortalidade inerentes ao período de indução da anestesia.

### Efeitos Cardiovasculares dos Anestésicos

A anestesia é geralmente induzida por via venosa ou inalatória. Os agentes mais comumente empregados por via venosa possuem os seguintes efeitos sobre a circulação:

**Barbitúricos** - Produzem depressão direta (dose-dependente) do miocárdio, hipotensão arterial, taquicardia e redução do débito cardíaco<sup>6</sup>.

**Althesin** - Produz hipotensão arterial, taquicardia e redução da resistência vascular sistêmica; não parece deprimir o miocárdio e o débito é mantido dentro de limites normais<sup>7,8</sup>.

¶ Chefe do Serviço de Anestesia e Responsável pelo CET/SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, SP

Correspondência para J. R. Nocite  
Caixa Postal 707  
14100 - Ribeirão Preto, SP

Recebido em 26 de junho de 1984

Aceito para publicação em 03 de agosto de 1984

© 1985, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

**Benzodiazepínicos** - Embora o diazepam seja considerado um agente de indução seguro, têm sido relatados graus importantes de hipotensão arterial com esta droga em pacientes com baixa reserva cardíaca, especialmente hipertensos. Praticamente não altera a frequência cardíaca; o débito cardíaco mantém-se relativamente constante quando seu valor inicial é normal mas diminui quando seu valor inicial é elevado<sup>9,10</sup>.

**Quetamina** - Produz estimulação cardiovascular caracterizada por elevações de frequência cardíaca, pressão arterial e débito cardíaco. O custo destes efeitos é um grande aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio ( $MVO_2$ ), o que pode ser perigoso no paciente com baixa reserva coronariana. A estimulação cardiovascular pela quetamina parece ser devida, pelo menos em parte, a um aumento das concentrações plasmáticas de catecolaminas; ela não ocorre quando a quetamina é administrada na vigência de anestesia pelo halotano, ocasião em que fica à mostra o efeito depressor direto da droga sobre o miocárdio<sup>11,13</sup>.

Os anestésicos mais comumente utilizados para indução por via inalatória possuem os seguintes efeitos sobre a circulação:

**Halotano** - Produz depressão direta (dose-dependente) da função miocárdica, hipotensão arterial e queda do débito cardíaco. Praticamente não altera a resistência vascular sistêmica e a frequência cardíaca<sup>14,16</sup>. É importante salientar que estes efeitos são diversos conforme se considere ventilação controlada ou espontânea. Como o halotano é depressor da respiração, os níveis de  $PaCO_2$  e a atividade simpática estão aumentados durante ventilação espontânea com este agente. Em consequência, a pressão arterial e o débito cardíaco podem manter-se próximos dos valores iniciais quando o anestésico é administrado sob ventilação espontânea<sup>17</sup>. A retirada do estímulo hipercápnico durante ventilação controlada pode precipitar hipotensão arterial e queda do débito cardíaco.

**Enflurano** - Produz depressão direta (dose-dependente) do miocárdio, hipotensão arterial, queda do débito cardíaco e queda da resistência vascular sistêmica. A frequência cardíaca está aumentada. As mesmas considerações feitas para o halotano relacionando ventilação espontânea e controlada são válidas para o enflurano<sup>14,18,19</sup>.

**Isoflurano** - Produz quedas da pressão arterial e da resistência vascular sistêmica, e aumento da frequência cardíaca. Não parece deprimir significativamente a função miocárdica em concentrações clínicas utilizadas no homem, embora o faça experimentalmente. O débito cardíaco é mantido próximo dos valores iniciais. Estes efeitos são modificados também pela ventilação espontânea, na vigên-

cia da qual se observa aumento do débito cardíaco<sup>14,20,21</sup>.

Obviamente os efeitos cardiovasculares dos anestésicos utilizados na indução podem ser modificados por outras drogas ou pelas condições clínicas do próprio paciente. Manejando todos estes fatores, o anestesiológico pode reduzir ao mínimo o impacto da indução sobre o sistema cardiovascular. Assim, por exemplo, na experiência de Kumar e cols<sup>22</sup>, a administração prévia de diazepam  $0,3 \text{ mg. kg}^{-1}$  associada à de quetamina  $2,0 \text{ mg. kg}^{-1}$  para indução da anestesia em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, não se acompanha de variações significativas da concentração plasmática de catecolaminas nem de alterações indesejáveis de parâmetros cardiovasculares como a pressão arterial e a frequência cardíaca.

### Intubação Traqueal e Alterações Circulatórias

Laringoscopia e intubação traqueal associam-se a hipertensão arterial, taquicardia e disritmias cardíacas representadas principalmente por batimentos ventriculares prematuros<sup>2,10,23,25</sup>. As alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca ocorrem com as mais diversas técnicas anestésicas<sup>24</sup> e parecem ser mediadas pelo sistema nervoso autônomo. Com efeito, tem sido demonstrada elevação dos níveis plasmáticos de catecolaminas, concomitante com hipertensão e taquicardia, durante as manobras de laringoscopia e intubação traqueal<sup>26,27</sup>.

Têm sido detectadas algumas particularidades do envolvimento do sistema nervoso autônomo nestes fenômenos:

1) - A elevação dos níveis plasmáticos de noradrenalina é, na experiência de alguns autores, mais acentuada que a de adrenalina<sup>26</sup>.

2) - O bloqueador neuromuscular utilizado parece influenciar as alterações das concentrações plasmáticas de adrenalina e noradrenalina durante intubação. Assim, as elevações são mais pronunciadas na presença de succinilcolina do que de pancurônio, quando se comparam estes dois agentes<sup>27</sup>. Por outro lado, quando se comparam pancurônio e alcurônio, as elevações são significativas na presença do pancurônio mas não ocorrem com o alcurônio, fato que parece apoiar a indicação do alcurônio para relaxamento muscular naqueles pacientes onde é absolutamente indesejável a resposta pressórica à intubação<sup>28</sup>.

3) - O envolvimento simpático é seguramente maior que o vagal na origem destas alterações circulatórias<sup>29</sup>. Fassoulaki e Kaniaris<sup>30</sup> observaram que a atropina, administrada tanto pela via venosa como pela via muscular, não altera a resposta hipertensiva à laringoscopia e à intubação traqueal porém aumenta significativamente o grau de taquicardia e a incidência de disritmias cardíacas. Estes

autores condenam o uso rotineiro de atropina na pré-medicação e argumentam que a atividade simpática predomina durante a laringoscopia e a intubação traqueal, o que torna desnecessária a proteção do sistema cardiovascular contra hiperatividade vagal.

Por outro lado, Lehtinen e col<sup>31</sup> observaram que a laringoscopia e a intubação traqueal provocam liberação de  $\beta$ -endorfinas, o que pode ser demonstrado através das alterações da imunoreatividade às  $\beta$ -endorfinas plasmáticas. A liberação é bloqueada por analgesia tópica de traquéia (lidocaína a 4%), nível mais profundo de anestesia (halotano a 1,5%), dose elevada de tiopental (10 mg. kg<sup>-1</sup>). Estes autores são de opinião que a baixa imunoreatividade às  $\beta$ -endorfinas plasmáticas é sinal de anestesia sem estresse e que a medida desta imunoreatividade pode ser mesmo utilizada na determinação do grau de estresse que acompanha um procedimento anestésico.

No que diz respeito às disritmias cardíacas, elas parecem estar relacionadas não só ao envolvimento do sistema nervoso autônomo como às alterações de PaO<sub>2</sub> e/ou de PaCO<sub>2</sub> que podem acompanhar a intubação traqueal<sup>29-32</sup>. Duarte e col<sup>24</sup>, estudando alterações de ritmo e forma do ECG provocadas pela intubação traqueal em pacientes não submetidos a anestesia tópica de traquéia, observaram diversos episódios de retificação do segmento S-T e achatamento da onda T. Como a retificação do segmento S-T pode significar isquemia relativa do miocárdio, é lícito argumentar que tenha havido um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio pelo miocárdio, gerado de um lado pela hipóxia resultante do período de apnéia que acompanha a intubação, e de outro pelo aumento do consumo de oxigênio oriundo da taquicardia e da elevação da pressão arterial.

A taquicardia e a elevação da pressão arterial determinam aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio (MVO<sub>2</sub>), fato que pode não ter maiores conseqüências em indivíduos sem anormalidades circulatórias mas que impõe um risco adicional significativo em pacientes com baixa reserva cardiovascular como coronariopatas e hipertensos<sup>24,33</sup>. Isto tem levado os anestesiólogos a buscar a atenuação das respostas circulatórias à laringoscopia e à intubação traqueal através de várias drogas e manobras, baseados sempre no que se conhece da origem do problema. Eis algumas considerações importantes sobre o assunto:

1) - Os graus de hipertensão e taquicardia podem ser reduzidos quando se realiza a intubação traqueal em planos profundos de anestesia<sup>24,34,35</sup>, o que está de acordo, em última análise, com o conceito de procedimento com mínimo estresse descrito por Lehtinen e col<sup>31</sup>.

2) - A anestesia tópica da laringe reduz mas não elimina os aumentos de pressão arterial e frequência cardíaca; a simples aplicação tópica de anestésico local pode acompanhar-se de intensa elevação da pressão arterial<sup>2,23,34,36,37</sup>.

3) - O emprego isolado de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos para controlar as respostas cardiovasculares à intubação traqueal parece uma solução incompleta, uma vez que parte (talvez a maior) destas respostas é devida à ativação de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos pela noradrenalina<sup>26,27</sup>. Assim, o uso isolado destas drogas apresentou resultados aparentemente satisfatórios em algumas observações<sup>2</sup> mas falhou em outras<sup>38</sup>. A combinação de bloqueadores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos produz melhores resultados, especialmente em pequenas doses nos portadores de cardiopatia isquêmica<sup>35</sup>.

4) - Substâncias vasodilatadoras têm sido empregadas com sucesso para atenuar a resposta pressora mas não alteram a resposta taquicárdica. Stoelting<sup>39</sup> obteve bons resultados com a administração de microdoses de nitroprussiato de sódio imediatamente antes da intubação. Fassoulaki e Kaniaris<sup>40</sup> não só conseguiram estabilidade da pressão arterial logo após a intubação, como redução significativa deste parâmetro aos três minutos após o procedimento, com o emprego de instilação nasal de nitroglicerina antes da indução.

5) - A lidocaína venosa tem sido utilizada por alguns autores, com resultados variáveis e que parecem depender da dose empregada<sup>41,42</sup>.

### Reações de Hipersensibilidade aos Agentes Venosos

As reações de hipersensibilidade a agentes de indução e a relaxantes musculares administrados por via venosa são mais comuns do que se suspeita e não devem ser confundidas com problemas de sobredose, seja absoluta seja relativa ao estado físico do paciente. A incidência destes últimos, pelo menos no que diz respeito ao tiopental - o agente mais amplamente usado na indução - tende a diminuir na medida dos conhecimentos acumulados sobre as limitações da droga no paciente geriátrico, no choque hipovolêmico e no paciente crítico de qualquer natureza.

As reações de hipersensibilidade típicas a um agente de indução venoso incluem<sup>43</sup>:

- a) desenvolvimento rápido de rubor na metade superior do corpo e, posteriormente, edema cutâneo;
- b) hipotensão arterial e taquicardia;
- c) broncoespasmo em cerca da metade dos casos.

A ocorrência de broncoespasmo grave, especialmente se associado a hipotensão, leva rapidamente a hipoxia cerebral e esta é a causa de morte na maioria dos casos fatais observados<sup>44</sup>.

Estas reações não parecem ser devidas exclusivamente à liberação de histamina. Na realidade, o au-

mento na freqüência de publicações sobre o assunto parece estar relacionado com sensibilização cruzada devida ao uso de drogas e cosméticos, bem como o aumento da possibilidade de exposição prévia a um agente anestésico<sup>43</sup>.

A incidência de reações de hipersensibilidade varia bastante de acordo com o agente e também a publicação considerada. As mais altas incidências são observadas com anestésicos veiculados em cremophor (althesin e propanidid) e ficam em torno de 1/1000. As mais baixas ocorrem seguramente com a quetamina. Para o tiopental e o metohexital, elas ficam respectivamente em torno de 1/30.000 e 1/7.000<sup>43-45-50</sup>. No que concerne aos relaxantes musculares, têm ocorrido reações de hipersensibilidade com todos eles mas a maior incidência pertence sem dúvida à succinilcolina<sup>43</sup>. Em publicação recente sobre os resultados de investigação realizada na Austrália, Fisher e Munro<sup>51</sup> atribuíram à succinilcolina e ao alcurônio as mais altas incidências relativas destes problemas entre os relaxantes musculares; não obstante, os números do alcurônio ficam prejudicados pelo fato de ser este o relaxante mais amplamente utilizado naquele país (perto de 50% dos casos).

O tratamento destas reações deve incluir:

- a) expansão do volume plasmático, de preferência com solução de proteínas plasmáticas (na ausência desta, as soluções cristalóides são úteis embora tenham efeito curto);
- b) posição de Trendelenburg;
- c) intubação traqueal (se ainda não foi efetuada) e administração de oxigênio;
- d)  $\alpha$ -adrenérgicos como o metaraminol, para reduzir a vasodilatação;
- e) aminofilina, hidrocortisona e (em casos extremos) adrenalina, para combater o broncoespasmo.

É questionado o valor dos anti-histamínicos no tratamento imediato destas reações<sup>43</sup>.

O anesthesiologista deve ter em mente que possuem risco aumentado os pacientes com história de asma, eczema, alergias e principalmente reações a anestésias prévias, bem documentadas e com estudo imunológico. É aconselhável evitar o uso repetido de drogas suspeitas nestes indivíduos, bem como de agentes de indução contendo cremophor.

**Nocite J R — Indução da anestesia: período crítico?**  
Rev Bras Anest, 1985; 35: 4: 301 - 306

A indução da anestesia e a intubação traqueal caracterizam-se por flutuações dos parâmetros cardiovasculares, devidas tanto ao impacto dos anestésicos sobre a circulação como à elevação dos níveis

### Efeitos de Drogas Usadas em Anestesia Sobre o Tono do Esfíncter Esofágico Inferior

A tendência para refluxo de material gástrico depende não apenas da pressão no esfíncter esofágico inferior isoladamente, mas da diferença entre as pressões intragástrica e esfíncteriana. Pacientes com pressão intragástrica aumentada e pressão esfíncteriana diminuída são, assim, os mais suscetíveis aos fenômenos de regurgitação e aspiração pulmonar de material gástrico, que produzem altas taxas de morbidade e mortalidade em anestesia clínica. Estes fenômenos, embora possam ocorrer também na reversão da anestesia, são mais comuns durante a indução, contribuindo para aumentar os riscos desta fase da anestesia.

As diversas drogas utilizadas em pré-medicação e em anestesia, bem como as de uso crônico pelo paciente, têm o seguinte comportamento em relação ao tono do esfíncter esofágico inferior<sup>52</sup>:

1) - Diminuem o tono - atropina, glicopirrolato, tiopental, halotano, enflurano, opiáceos, nitroprusiato de sódio, dopamina, antidepressivos tricíclicos.

2) - Aumentam o tono - metoclopramida, succinilcolina, pancurônio, antiácidos, prostigmina,  $\alpha$ -adrenérgicos, metoprolol, ciclizina, histamina.

3) - Não alteram o tono - cimetidina, propranolol, oxiprenolol, atracúrio.

Os estudos relativos ao efeito do diazepam sobre o tono esfíncteriano são inconclusivos<sup>53,54</sup>.

Pode-se dizer assim que tanto drogas utilizadas em medicação pré-anestésica (atropina, glicopirrolato, opiáceos) como agentes de indução (tiopental, halotano, enflurano) possuem efeito depressor sobre o tono do esfíncter esofágico inferior, facilitando a ocorrência de regurgitação. Este fator de risco pode ser parcialmente atenuado pelo emprego de relaxantes musculares como a succinilcolina e o pancurônio, cujos efeitos sobre o tono esfíncteriano são benéficos.

As considerações acima permitem-nos responder afirmativamente à indagação contida no título deste trabalho. A ampliação dos conhecimentos relativos aos efeitos de drogas e manobras sobre os sistemas orgânicos neste período da anestesia, indica ao anesthesiologista as medidas necessárias à minimização do seu risco.

**Nocite J R — Inducción de la anestesia: periodo critico?**  
Rev Bras Anest, 1985; 35: 4: 301 - 306

La inducción de la anestesia y la intubación traqueal se caracterizan por fluctuaciones de los parámetros cardiovasculares, devidos tanto al impacto de los anestésicos sobre la circulación, como a la

plasmáticos de catecolaminas que acompanha a intubação traqueal. Reações de hipersensibilidade a agentes de indução e a relaxantes musculares administrados por via venosa podem ocorrer nesta fase. Drogas utilizadas em medicação pré-anestésica e agentes de indução possuem efeito depressor sobre o tônus do esfíncter esofágico inferior, facilitando a ocorrência de regurgitação e de aspiração pulmonar de material gástrico, também nesta fase. Por tudo isto, a indução da anestesia deve ser considerada um período crítico, cabendo ao anestesiológico tomar todas as medidas capazes de minimizar seu risco.

Unitermos: ANESTESIA: geral, inalatória, venosa; INDUÇÃO; INTUBAÇÃO TRAQUEAL; SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO: catecolamina, liberação

elevación de los niveles plasmáticos de catecolaminas que acompaña la intubación traqueal. Reacciones de hipersensibilidad a agentes de inducción y a relajantes musculares administrados por vía venosa pueden ocurrir en esta etapa. Drogas utilizadas en medicación pre anestésica y agentes de inducción poseen efecto depresor sobre la tonalidad del esfíncter esofágico inferior, facilitando la ocurrencia de regurgitación y de aspiración pulmonar de material gástrico, también en esta fase. Por todo esto, la inducción de la anestesia debe ser considerada un periodo crítico, cabiendo al anestesiológico tomar todas las medidas capaces de minimizar su riesgo.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johnstone M — Reflections on  $\beta$ -adrenergic blockade in anaesthetics. *Br J Anaesth*, 1970; 42: 262 - 268.
2. Coleman A J, Jordan C — Cardiovascular responses to anaesthesia. Influence of  $\beta$ -adrenoreceptor blockade with metoprolol. *Anaesthesia*, 1980; 35: 972 - 978.
3. Prys-Roberts C, Foex P, Biro G P, Roberts J G — Studies of anaesthesia in relation to hypertension. V: Adrenergic  $\beta$ -receptor blockade. *Br J Anaesth*, 1973; 45: 671 - 680.
4. Reid D, Aylmer A — Hypertension in anaesthesia. *Can Anaesth Soc J*, 1984; 31: 222 - 230.
5. Fox E, Sklar G S, Hill C H, Villanueva R, King B D — Complications related to the pressor response to endotracheal intubation. *Anesthesiology*, 1977; 47: 524 - 525.
6. Sonntag H, Hellberg K, Schenk H D — Effects of Thiopental (Trapanal) on coronary blood flow and myocardial metabolism in man. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1975; 19: 69 - 78.
7. Sonntag H, Schenk H D, Regensburger D — Effects of Althesin (Glaxo C T 1341) on coronary blood flow and myocardial metabolism in man. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1973; 17: 218 - 224.
8. Forrester A C, Telfer A B M, Young R K B — Peripheral blood flow changes with Althesin and thiopentone. *Proceedings of the Vth World Congress of Anaesthesiologists, Kyoto, Japan; 1972; 168.*
9. Dundee J W, Keilty S R — Diazepam. *International Anesthesiology Clinics*, 1969; 7: 91.
10. Prys-Roberts C, Green L T, Meloche R, Foex P — Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II. Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth*, 1971; 43: 531 - 538.
11. Roberts J G — Intravenous anaesthetic agents. In *The Circulation in Anaesthesia* (Ed C Prys-Roberts), Oxford, Blackwell Scient Publ, 1980; 459 - 489.
12. Stanley T H — Blood pressure and pulse rate responses to ketamine during general anesthesia. *Anesthesiology*, 1973; 39: 648 - 654.
13. Nocite J R, Vicchi F L, Magaldi A J B — Influência das adrenais sobre as respostas cardiovasculares de ketamine. *Rev Bras Anest*, 1978; 28: 263 - 273.
14. Hickey R F, Eger E I — Circulatory effects of inhaled anaesthetics. In *The Circulation in Anaesthesia* (Ed C Prys-Roberts), Oxford, Blackwell Scient Publ, 1980; 441 - 457.
15. Prys-Roberts C, Lloyd J W, Fisher A, Kerr J H, Patterson T J S — Deliberate profound hypotension induced with halothane studies of haemodynamics and pulmonary gas exchange. *Br J Anaesth*, 1974; 46: 105 - 116.
16. Eger E I II, Smith N T, Stoelting R K — Cardiovascular effects of halothane in man. *Anesthesiology*, 1970; 32: 396 - 409.
17. Bahlman S H, Eger E I II, Halsey M J, Stevens W C, Shakespeare T F, Smith N T, Cromwell T H, Fourcade H — The cardiovascular effects of halothane in man during spontaneous ventilation. *Anesthesiology*, 1972; 36: 494 - 502.
18. Calverley R K, Smith N T, Jones C W, Prys-Roberts C, Eger E I II — Ventilatory and cardiovascular effects of enflurane anesthesia during spontaneous ventilation in man. *Anesth Analg*, 1978; 57: 610 - 618.
19. Calverley R K, Smith N T, Prys-Roberts C, Eger E I II, Jones C W — Cardiovascular effects of enflurane anesthesia during controlled ventilation in man. *Anesth Analg*, 1978; 57: 619 - 628.
20. Stevens W C, Cromwell T H, Halsey M J, Eger E I II, Shakespeare T F, Bahlman S H — The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology*, 1971; 35: 8 - 16.
21. Dolan W M, Stevens W C, Eger E I II — The cardiovascular and respiratory actions of isoflurane-nitrous oxide anaesthesia. *Canad Anaesth Soc J*, 1974; 21: 557 - 563.
22. Kumar S M, Kothary S P, Zsigmond E K — Plasma free norepinephrine and epinephrine concentrations following diazepam-ketamine induction in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1978; 22: 593 - 600.
23. Stoelting R K — Circulatory changes during direct laryngoscopy and tracheal intubation. Influence of laryngoscopy with or without lidocaine. *Anesthesiology*, 1977; 47: 381 - 384.
24. Duarte D F, Pederneiras S G, Linhares S, Collaço J — Alterações circulatórias provocadas pela intubação orotraqueal. Influência das várias técnicas de indução. *Rev Bras Anest*, 1981; 31: 349 - 354.
25. Forbes A M, Dally F G — Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. *Br J Anaesth*, 1970; 42: 618 - 624.

26. Russell W J, Morris R G, Frewin D B, Drew S E — Changes in plasma catecholamine concentration during endotracheal intubation. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 837 - 839.
27. Derbyshire D R, Chmielewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G — Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth*, 1983; 55: 855 - 860.
28. Cummings M F, Russell W J, Frewin D B — Effects of pancuronium and alcuronium on the changes in arterial pressure and plasma catecholamine concentrations during tracheal intubation. *Br J Anaesth*, 1983; 55: 619 - 623.
29. De Vault M, Greifenstein F E, Harris Jr L C — Circulatory responses to endotracheal intubation in light general anesthesia. The effect of atropine and phentolamine. *Anesthesiology*, 1960; 21: 360 - 362.
30. Fassoulaki A, Kaniaris P — Does atropine premedication affect the cardiovascular response to laryngoscopy and intubation? *Br J Anaesth* 1982; 54: 1065 - 1069.
31. Lehtinen A M, Hovorka J, Leppaluoto J, Vuolteenaho O, Widholm O — Effect of intratracheal lignocaine, halothane and thiopentone on changes in plasma  $\beta$ -endorphin immunoreactivity in response to tracheal intubation. *Br J Anaesth*, 1984; 56: 247 - 250.
32. Denson J S, Joseph S I — Cardiac rhythm and endotracheal intubation. A clarification. *Anesthesiology*, 1954; 15: 650 - 657.
33. Nocite J R — Anestesia e consumo de oxigênio pelo miocárdio. *Rev Bras Anest*, 1981; 31: 377 - 381.
34. King D B, Harris L C, Greifenstein F E, Elder J D, Dripps R D — Reflex circulatory responses to direct laryngoscopy and tracheal intubation performed during general anesthesia. *Anesthesiology*, 1951; 12: 556 - 566.
35. Nocite J R, Nunes A M M, Nicoletti F O R L, Alves Neto O — Alterações circulatórias induzidas pela intubação traqueal em coronariopatas: efeito de bloqueadores adrenérgicos. *Rev Bras Anest*, 1983; 33: 243 - 246.
36. Ward R J, Allen G D, Deveny L J, Green H D — Halothane and the cardiovascular response to endotracheal intubation. *Anesth Analg*, 1965; 44: 248 - 252.
37. Stoelting R K, Peterson C — Circulatory changes during anesthetic induction - impact of tubocurarine pretreatment, thiamylal, succinylcholine, laryngoscopy, and tracheal lidocaine. *Anesth Analg*, 1976; 55: 77 - 81.
38. Cammon R L, Hilgenberg J C, Stoelting R K — Effects of propranolol on circulatory responses to induction of diazepam-nitrous oxide anesthesia and to endotracheal intubation. *Anesth Analg*, 1981; 60: 579 - 583.
39. Stoelting R K — Attenuation of blood pressure response to laryngoscopy and tracheal intubation with sodium nitroprusside. *Anesth Analg*, 1979; 58: 116 - 119.
40. Fassoulaki A, Kaniaris P — Intranasal administration of nitroglycerine attenuates the pressor response to laryngoscopy and intubation of the trachea. *Br J Anaesth*, 1983; 55: 49 - 52.
41. Abou-Madi M V, Keszler H, Yacoub J M — Cardiovascular reactions to laryngoscopy and tracheal intubation following small and large intravenous doses of lidocaine. *Canad Anaesth Soc J*, 1977; 24: 12 - 19.
42. Denlinger J K, Messner J T, D'Orazio D J — Effect of intravenous lidocaine on the circulatory response to tracheal intubation. *Anesthesiol Rev*, 1976; 3: 13 - 15.
43. Clarke R S J — Hypersensitivity reactions to intravenous anaesthetic drugs. In *Recent Advances in Anaesthesia and Analgesia*, 14 th ed, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1982; 55 - 79.
44. Clarke R S J, Dundee J W, Garrett R T, MacArdle G K, Sutton J A - Adverse reactions to intravenous anaesthetics: a survey of 100 reports. *Br J Anaesth*, 1975; 47: 575 - 585.
45. Watt J M — Anaphylactic reactions after use of CT 1341 (Althesin). *Br Med J*, 1975; 3: 205 - 206.
46. Fisher M M — Severe histamine mediated reactions to Althesin. *Anaesth Intens Care*, 1976; 4: 33 - 35.
47. Mathieu A, Goudsouzian N, Snider M T — Reaction to ketamine: anaphylactoid or anaphylactic. *Br J Anaesth*, 1975; 47: 624 - 627.
48. Evans J M, Keogh J A M — Adverse reactions to intravenous anaesthetic induction agents. *Br Med J*, 1977; 2: 735 - 736.
49. Beamish D, Brown D T — Adverse response to i.v. anaesthetics. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 55 - 58.
50. Clarke R S J — Hypersensitivity reactions. In *Intravenous Anaesthetic Agents* (Ed J W Dundee), London, Edward Arnold, 1979; 87 - 118.
51. Fisher M M, Munro I — Life-threatening anaphylactoid reactions to muscle relaxants. *Anesth Analg*, 1983; 62: 559 - 564.
52. Cotton B R, Smith G — The lower oesophageal sphincter and anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1984; 56: 37 - 46.
53. Rubin J, Brock-Utne J G, Dimopoulos G E, Downing J W, Moshal M G — Flunitrazepam increases and diazepam decreases the lower oesophageal sphincter tone when administered intravenously. *Anaesth Intens Care*, 1982; 10: 130 - 135.
54. Weiruch T R, Forster C F, Kohler H, Ewe K, Kriebelstein J — Effect of intravenous diazepam on human lower oesophageal sphincter pressure under controlled double-blind crossover conditions. *Gut*, 1979; 20: 64 - 68.