

**JEDSON DOS SANTOS NASCIMENTO**

**Efeitos sedativos e cardiovasculares do  
midazolam e do diazepam associados ou não à  
clonidina, em pacientes submetidos a estudos  
hemodinâmicos por suspeita de doença arterial  
coronariana**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista-UNESP, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia

**Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Norma Sueli Pinheiro Módolo**

Botucatu - SP  
2007

*D*edico estas páginas a Deus que tem sido o impulso maior de todos os meus dias.

*Ao meu pai Ismael, (in memoriam), que me educou para ser um homem que respeita a experiência, as paixões e os desafios; e a minha mãe Ruth que me tem provado, durante toda sua vida, que a perseverança e o amor constroem grandes castelos de pedra.*

*À Ticianã, minha companheira e meu amor, que tem dedicado a sua vida para que eu possa concretizar meus sonhos e realizar meus objetivos.*

*À Professora Doutora Norma Sueli Pinheiro Modolo*

*Meus sinceros agradecimentos por ensinar-me não somente a arte da pesquisa, mas também por provar-me que competência, conhecimento, justiça, inteligência e humildade podem caminhar juntos. Também por ser a mãe que ensina e alimenta com o carinho e desvelo para que o filho seja independente e forte.*

*Agradeço a todos que colaboraram para a realização deste trabalho e, em particular,*

- *aos meus colegas da Santa Casa de Misericórdia da Bahia – Hospital Santa Izabel, representados pelo Provedor Dr. Álvaro Conde de Lemos Filho, por toda a dedicação que essa instituição demonstra aos seus filhos;*
- *a todos os amigos e funcionários do Hospital Santa Izabel que ajudaram na realização deste trabalho;*
- *aos colegas da Universidade Católica do Salvador pela confiança que tem sido depositada na minha pessoa, particularmente à professora Lygia Paraguassu Batista e ao Reitor José Carlos Almeida da Silva;*
- *aos amigos Kleber e Darlene pela grande amizade traduzida pelo meu afilhado Heitor e por todo o tempo que estiveram envolvidos na realização desta pesquisa;*
- *aos funcionários Neli Aparecida Pavan, Danilo Godoy, Joana Jacirene Costa Teixeira e Sônia Maria Martins do Departamento de Anestesiologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, por toda atenção e paciência demonstrados durante a nossa agradável convivência;*

- ao Programa de Pós-Graduação de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista, campus Botucatu pelo exemplo de seriedade e competência, fonte de inspiração para muitos profissionais;
- à Rosemary Cristina da Silva e Selma Maria de Jesus, bibliotecárias do campus de Botucatu, UNESP, pela orientação bibliográfica e pela ficha catalográfica, respectivamente.

## Sumário

Resumo.....	xiii
Abstract.....	xv
1. Introdução e literatura .....	17
1.1. Clonidina.....	19
1.2. Midazolam.....	26
1.3. Diazepam.....	31
2. Justificativa.....	36
3. Objetivos.....	37
4. Pacientes e métodos.....	38
4.1. Grupos estudados e cálculo amostral.....	39
4.2. Atributos estudados.....	40
4.3. Seqüência do estudo.....	42
4.4. Momentos estudados.....	44
4.5. Técnica empregada.....	45
4.6. Métodos estatísticos.....	47
5. Resultados.....	49
5.1. Dados antropométricos.....	49
5.2. Mediana do momento três.....	50
5.3. Duração do procedimento.....	51
5.4. Frequência cardíaca.....	52
5.5. Pressão arterial sistólica.....	54
5.6. Pressão arterial diastólica.....	56
5.7. Nível de sedação.....	58
5.8. Saturação periférica da hemoglobina.....	67
5.9. Necessidade de sedação complementar com meperidina.....	68
5.10. Necessidade de Vasodilatadores intracoronarianos.....	69
5.11. Necessidade de atropina.....	70
5.12. Necessidade de uso complementar de clonidina.....	71
5.13. Incidência de queixa de angina durante o procedimento.....	72
5.14. Prevalência do uso de betabloqueadores.....	73
6. Discussão.....	74
6.1. Discussão da metodologia.....	74
6.2. Discussão dos resultados.....	76
7. Conclusões.....	98
8. Referências bibliográficas.....	99
9. Apêndice.....	108



*Lista de Figuras*

<b>Figura 1</b>	Frequência cardíaca (FC). Médias e desvios padrões dos grupos em cada momento.....	52
<b>Figura 2</b>	Pressão Arterial Sistólica (PAS) - Média e desvio padrão dos grupos em 4 momentos.....	54
<b>Figura 3</b>	Pressão Arterial Diastólica (PAD) - Média e desvio padrão dos grupos em 4 momentos.....	56
<b>Figura 4</b>	Momento um. Escores e número de pacientes em cada grupo.....	58
<b>Figura 5</b>	Momento dois. Escores e número de pacientes em cada grupo.....	59
<b>Figura 6</b>	Momento três. Escores e numero de pacientes em cada grupo.....	60
<b>Figura 7</b>	Momento quatro. Escores e número de pacientes em cada grupo.....	61
<b>Figura 8</b>	Grupo C. Escores e número de pacientes em cada momento.....	62
<b>Figura 9</b>	Grupo M. Escores e número de pacientes em cada momento.....	63
<b>Figura 10</b>	Grupo MC. Escores e número de pacientes em cada momento.....	64
<b>Figura 11</b>	Grupo D. Escores e número de pacientes em cada momento.....	65
<b>Figura 12</b>	Grupo DC. Escores e número de pacientes em cadamomento.....	66
<b>Figura 13</b>	Necessidade de sedação complementar com meperidina.....	68
<b>Figura 14</b>	Necessidade de uso de vasodilatadores intracoronários.....	69
<b>Figura 15</b>	Necessidade do uso de atropina.....	70
<b>Figura 16</b>	Necessidade de uso complementar de clonidina.....	71
<b>Figura 17</b>	Incidência da Queixa de Angina.....	72
<b>Figura 18</b>	Prevalência do uso de betabloqueadores.....	73

## *Lista de Tabelas*

<b>Tabela 1</b>	Média e desvio padrão das variáveis antropométricas e da idade dos pacientes.....	49
<b>Tabela 2</b>	Distribuição por sexo.....	49
<b>Tabela 3</b>	Média e desvio padrão dos valores considerados medianas da duração do procedimento. Momento três	50
<b>Tabela 4</b>	Média e desvio padrão dos valores referentes à duração da realização do procedimento. Momento quatro.....	51
<b>Tabela 5</b>	FREQUENCIA CARDÍACA (BPM) – Média e desvio padrão dos grupos em cada momento.....	53
<b>Tabela 6</b>	FREQUÊNCIA CARDÍACA (BPM) – Hipótese testada, estatísticas calculadas e comentários.....	53
<b>Tabela 7</b>	PRESSAO ARTERIAL SISTOLICA (mmHg) – Média desvio padrão dos grupos em cada momento....	55
<b>Tabela 8</b>	PRESSAO ARTERIAL SISTOLICA (mmHg) – Hipótese testada, estatísticas calculadas e comentários.....	55
<b>Tabela 9</b>	PRESSAO ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg) – Média e desvio padrão dos grupos em cada momento.....	57
<b>Tabela 10</b>	PRESSAO ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg) – Hipótese testada, estatísticas calculadas e comentários.....	57
<b>Tabela 11</b>	ESCALA DE RAMSAY. Escores obtidos em cada grupo no momento um, número de ocorrências. Postos médios (R) dos grupos (Na análise de Kruskal-Walis). Comparação entre grupos no momento um.....	58
<b>Tabela 12</b>	ESCALA DE RAMSAY. Escores obtidos em cada grupo no momento dois, número de ocorrências. Postos médios (R) dos grupos (Na análise de Kruskal-Walis). Comparação entre grupos no momento dois....	59
<b>Tabela 13</b>	ESCALA DE RAMSAY. Escores obtidos em cada grupo no momento três, número de ocorrências. Postos médios (R) dos grupos (Na análise de Kruskal-Walis). Comparação entre grupos no momento três.....	60
<b>Tabela 14</b>	ESCALA DE RAMSAY. Escores obtidos em cada grupo no momento quatro, número de ocorrências. Postos médios (R) dos grupos (Na análise de Kruskal-Walis). Comparação entre grupos no momento quatro.	61

<b>Tabela 15</b>	Escala de Ramsay. Escores obtidos em cada grupo, número de ocorrências e respectivas medianas. Comparação entre os momentos dentro do grupo C (Friedman). Comentários.....	62
<b>Tabela 16</b>	Escala de Ramsay. Escores obtidos em cada grupo, número de ocorrências e respectivas medianas. Comparação entre os momentos dentro do grupo M (Friedman). Comentários.....	63
<b>Tabela 17</b>	Escala de Ramsay. Escores obtidos em cada grupo, número de ocorrências e respectivas medianas. Comparação entre os momentos dentro do grupo MC (Friedman). Comentários.....	64
<b>Tabela 18</b>	Escala de Ramsay. Escores obtidos em cada grupo, número de ocorrências e respectivas medianas. Comparação entre momentos dentro do grupo D (Friedman). Comentários.....	65
<b>Tabela 19</b>	Escala de Ramsay. Escores obtidos em cada grupo, número de ocorrências e respectivas medianas. Comparação entre momentos dentro do grupo DC (Friedman). Comentários.....	66
<b>Tabela 20</b>	Saturação periférica da hemoglobina – hipótese testada, estatísticas calculadas e comentários.....	67

## *Lista de Siglas e Abreviaturas*

ASA I	estado físico I
ASA II	estado físico II
ASA III	estado físico III
ASA IV	estado físico IV
ASA V	estado físico V
bpm	batimento por minuto
mmHg	milímetro de mercúrio
SRPA	sala de recuperação pós-anestésica
ml.kg <sup>-1</sup> .	mililitro por quilograma
L.kg <sup>-1</sup>	litros por quilograma
mg.kg <sup>-1</sup>	miligrama por quilograma
µg.kg <sup>-1</sup>	microgramas por quilograma
ng.ml <sup>-1</sup>	nanograma por mililitro
ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	mililitro por quilograma por minuto
ml.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	mililitro por quilograma por hora
pH	potencial hidrogeniônico
SpO <sub>2</sub>	saturação periférica da oxihemoglobina
PA	pressão arterial
PAS	pressão arterial sistólica
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
FC	frequência cardíaca
SNC	sistema nervoso central
ASA	american society of anesthesiologists
GABA	ácido gama-aminobutírico
min	minuto
h	hora
t <sub>1/2α</sub>	meia vida de distribuição
t <sub>1/2β</sub>	meia vida de eliminação
PEPI	computer programs for epidemiologists
C	grupo clonidina
	grupo midazolam
MC	grupo midazolam associado à clonidina
D	grupo diazepam
DC	grupo diazepam associado à clonidina

Nascimento JS - Efeitos sedativos e cardiovasculares do midazolam e do diazepam associados ou não à clonidina, em pacientes submetidos a estudos hemodinâmicos por suspeita de doença arterial coronariana. Botucatu, 2007, 139p Tese (Doutorado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”.

## RESUMO

**Objetivo** – Avaliar a qualidade da sedação e os efeitos sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial do midazolam e do diazepam associados ou não à clonidina, em pacientes com suspeita de doença coronariana.

**Métodos** – Foi desenvolvido ensaio clínico prospectivo, duplo cego, randomizado, controlado, com 160 pacientes. Estes apresentavam teste ergométrico ou cintilografia positivos para isquemia miocárdica e foram submetidos a cineangiocoronariografias diagnósticas eletivas, divididos em cinco grupos de 32 pacientes cada, de acordo com o fármaco utilizado: grupo C (clonidina  $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ); grupo M (midazolam  $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ); grupo MC (associação do midazolam  $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$  e da clonidina  $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ); grupo D (diazepam  $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ); grupo DC (associação do diazepam  $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$  e da clonidina  $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ). A sedação foi avaliada com base na escala de Ramsay e no consumo de meperidina ( $0,04 \text{mg.kg}^{-1}$ ) que foi utilizada nos pacientes que apresentaram agitação ou ansiedade durante o procedimento. A PA invasiva, a FC e o escore de sedação, foram analisados a cada 5 minutos em 4 diferentes momentos: M1 - início do exame; M2 - 5 minutos após o início do exame; M3 - metade do tempo do exame e M4 - final do exame.

**Resultados** – Os grupos foram homogêneos com relação à PA, FC e sedação no momento controle (M1). Os pacientes que utilizaram o midazolam apresentaram maiores escores de sedação e variação da FC e PA ( $p < 0,05$ ). Os que utilizaram o diazepam ou a clonidina exibiram menores e mais apropriados escores de sedação para a realização do exame e apresentaram menor

variação da PA e da FC ( $p > 0,05$ ). A associação com a clonidina potencializou de forma mais precoce e acentuada os efeitos sedativos do midazolam em relação ao diazepam ( $p < 0,05$ ). O consumo de meperidina não diferiu entre os grupos estudados ( $p > 0,10$ ).

**Conclusões** - O midazolam proporcionou aos pacientes sedação mais profunda com maior labilidade cardiovascular. O diazepam determinou sedação mais superficial e maior estabilidade cardiovascular quando comparado ao midazolam. A associação com a clonidina potencializou os efeitos sedativos e cardiovasculares principalmente do midazolam tendo menor influência sobre o diazepam. A clonidina e o diazepam quando comparados entre si, apresentaram perfis semelhantes na avaliação da PA, da FC e da sedação. Portanto, nesta pesquisa, nas doses preconizadas, foram fármacos que proporcionaram maior segurança para promover a sedação em pacientes submetidos à cineangiocoronariografia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Sedação, midazolam, diazepam, clonidina, cineangiocoronariografia.

Nascimento JS. Midazolam and diazepam associated or not with clonidine cardiovascular and sedative effects on patients submitted to hemodynamic study in suspected of coronary arterial disease.

## ABSTRACT

**Background** – to evaluate the effects of midazolam, diazepam and associations with clonidine on heart rate (HR), blood pressure (BP) as well as its sedative effect on patients submitted to coronary angiography.

**Methods** – A randomized, controlled and double blind, prospective clinical trial was conducted on 160 patients submitted to an elective coronary angiography. All of them have ergometric test or miocardic cintilography positive to ischemia. They were divided into five groups with 32 patients each: C group (clonidine  $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ); M group (midazolam  $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ); DC group (midazolam  $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$  and clonidine  $0,5 \mu\text{g/kg}$  associated); D group (diazepam  $40 \mu\text{g/kg}$ ); DC group (diazepam  $40 \mu\text{g/kg}$  and clonidine  $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$  associated). Sedation was evaluated based on the Ramsay Scale. Administration of a  $0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$  dose of meperidine was given to the patients who were agitated or anxious during the procedure. The invasive BP, HR and sedation score based on Ramsay Scale were analyzed every five minutes and four different intervals were considered for the assessment: M1- at the start of the test; M2 – 5 minutes after the start of the test; M3 – half time of the test; M4 – at the end of the test.

**Results** – The groups were homogeneous in relation the BP, HR and sedation in the control moment (M1) and there was no difference regarding the weight, age and sex. The patients that used midazolam presented deeper sedation score and HR and BP variability ( $p < 0,05$ ). The patients that used diazepam or clonidine have superficial sedation score and better BP and HR stability. The association with clonidine showed the midazolam sedative effects earlier and

deeper than diazepam ( $p < 0,05$ ). There was no difference in meperidine use ( $p > 0,10$ )

**Conclusions** – The midazolam presented higher and deeper sedative and cardiovascular effect. The diazepam showed lighter sedation and cardiovascular effect when compared with midazolam. The association with clonidine caused more intensive sedative and cardiovascular effect on midazolam than diazepam. The clonidine when compared with diazepam had similar profile in BP, HR and sedation. These drugs caused better results in coronary angiography than midazolam.

**KEY-WORDS:** Sedation, midazolam, diazepam, clonidine, coronary angiography.



# 1 INTRODUÇÃO E LITERATURA

---

O aumento na incidência da doença arterial coronariana tem acelerado o desenvolvimento de protocolos para o diagnóstico e a terapêutica desta doença, sendo a angiografia coronária um dos exames mais importantes para definir a abordagem terapêutica (Chassot et al., 2002).

Durante a realização da angiografia coronária os pacientes encontram-se sob estresse emocional e ansiedade, que desencadeiam respostas simpáticas, levando à taquicardia e à hipertensão, que podem ser prejudiciais para o paciente com suspeita de insuficiência coronariana (Chassot et al., 2002, Stevens et al., 2003).

A utilização de fármacos, que controlam a resposta simpática e trazem estabilidade cardiovascular, parece ser muito útil, principalmente, numa das áreas de progresso da medicina, que são os procedimentos cardiovasculares não cirúrgicos (Mackienze et al., 2000).

O objetivo do anestesiológico, neste laboratório, é otimizar o resultado do procedimento e promover conforto ao paciente (Mackienze et al., 2000). Normalmente se utilizam técnicas de sedação com preservação da consciência devido à necessidade de participação dos pacientes nestes procedimentos (Hall et al., 1996). Define-se sedação consciente como um estado farmacológico de depressão da consciência que possibilita a manutenção dos reflexos protetores. O paciente, apesar de sedado, fica desperto o bastante

---

para responder corretamente à estimulação física ou a ordens verbais. Durante a sedação consciente, o paciente manterá sua via aérea pérvia sem ajuda ou estimulação (Hall et al., 1996).

Pelo fato de discordar da possibilidade de se conseguir uma sedação consciente, e achar a terminologia inadequada, a Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) estabeleceu uma nova classificação para a sedação considerando a resposta do paciente aos comandos verbais, funções cognitivas, respiratórias e cardiovasculares (Epstain, 2003, Kaplan, 2006).

Neste caso, seria classificado como submetido à sedação mínima, o paciente que tem ansiólise, ausência de depressão respiratória ou cardiovascular, sem perda da cognição ou da coordenação motora (Gross et al., 2002; Epstain, 2003). Nesta classificação da ASA, o paciente submetido à cineangiocoronariografia deveria apenas apresentar ansiólise, mantendo os demais sistemas sem alterações, principalmente, o cardiovascular.

Esta pesquisa foi desenvolvida em pacientes submetidos a cineangiocoronariografias e analisou os efeitos sedativos, e alterações na pressão arterial e na frequência cardíaca, e possíveis efeitos adversos de três fármacos, o diazepam, o midazolam, a clonidina e da associação da clonidina com estes benzodiazepínicos.

## 1.1 CLONIDINA

A utilização de agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos tem aumentado nos últimos anos, principalmente com o surgimento de fármacos mais seletivos que estão ganhando espaço no nicho anestesiológico (Karol & Maze, 2000). No entanto, a clonidina cuja experiência clínica já supera três décadas, (Hoffman et al., 1996; Talke, 2000) tem ampliado seu espectro de ação na realidade da anestesiologia, particularmente sendo utilizada como agente anti-isquêmico com a finalidade de promover a redução do risco cardíaco perioperatório (Wallace et al., 2004; Wallace, 2006).

### 1.1.1 Farmacocinética

A clonidina é um composto imidazólico, solúvel em lipídios, agonista parcial seletivo para os adrenoceptores  $\alpha_2$ , com relação de, aproximadamente, 200:1 ( $\alpha_2$ :  $\alpha_1$ ). A absorção da clonidina, após a ingestão oral, é rápida (20 a 30 minutos) e quase completa (70 a 80%). Atinge o pico plasmático em 60 a 90 minutos por essa via (Maze et al., 1997; Khan et al., 1999) e 10 a 15 min pela via venosa (Quintin et al., 1991). Devido a sua alta lipossolubilidade, atravessa a barreira hemato-encefálica e desaparece rapidamente do líquido cérebro-espinhal (Khan et al., 1999).

A clonidina liga-se a proteínas plasmáticas na proporção de 20% e seu volume de distribuição é de 1.7-2.5 L.kg<sup>-1</sup> e o "clearance" da clonidina é de 1.9-

4.3 ml.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> (Khan et al., 1999). A meia-vida de eliminação da clonidina é de 6 a 23 horas, e 50% da droga é metabolizada, no fígado, a metabólicos inativos. A excreção acontece nos rins, na forma inalterada e nas fezes.

### 1.1.2 Farmacodinâmica

Os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos têm propriedades simpatolíticas, analgésicas, sedativas e ansiolíticas, resultando em efeitos farmacodinâmicos que fazem deles uma excelente opção para sedação em procedimentos invasivos, pois seus efeitos podem aumentar a estabilidade hemodinâmica e o conforto do paciente (Khan et al., 1999; Talke, 2000; Wallace, 2006).

O mecanismo de ação deste fármaco ocorre nos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos que possuem três subtipos, os receptores  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  e  $\alpha_{2C}$  (Scheinin et al., 2000; Takada et al., 2002). O subtipo  $\alpha_{2A}$  é o responsável pela maioria dos efeitos farmacológicos, associado à regulação central da pressão arterial, da atividade simpática, dos efeitos anestésicos e analgésicos (Scheinin et al., 2000). O subtipo  $\alpha_{2B}$  medeia a vasoconstrição e, provavelmente, os tremores (Takada et al., 2002), enquanto que o subtipo  $\alpha_{2C}$  está envolvido com a integração sensoriomotora (Scheinin et al., 2000).

#### 1.1.2.1 Efeitos cardiovasculares

Os alfa2-agonistas diminuem o tônus simpático e aumentam o tônus parassimpático, reduzindo, conseqüentemente, a frequência cardíaca, o metabolismo sistêmico, a contratilidade miocárdica e a resistência vascular

sistêmica. Todos estes efeitos resultam em diminuição do requerimento miocárdico de oxigênio (Khan et al., 1999; Wallace, 2006).

Os efeitos dos alfa-2 adrenoceptores, agonistas, na vasculatura coronária, em seres humanos, ainda não são bem conhecidos e bem como, há considerável variação interespecies na distribuição e subtipos de alfa-2 agonistas (Khan et al., 1999). No entanto, estes efeitos podem servir para aumentar a estabilidade hemodinâmica perioperatória (Khan et al., 1999; Wallace, 2006).

A principal diferença entre os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos e os demais fármacos (por exemplo, os betabloqueadores) está no mecanismo de ação, pois estes diminuem a liberação de catecolaminas plasmáticas, enquanto os outros fármacos atenuam a resposta vascular para o alto nível de catecolaminas circulantes (Quintin et al., 1991; Wallace, 2006).

### ***Freqüência cardíaca***

A clonidina causa diminuição gradual e dosedependente da freqüência cardíaca. Este efeito é notado após minutos da injeção e, com efeito máximo, entre 15 e 60 minutos. Essa redução é causada, principalmente, pela diminuição do tônus do sistema nervoso simpático e a magnitude da alteração depende do tônus simpático e da freqüência cardíaca basal de cada indivíduo (Karhuvaara et al., 1991).

Pelo fato de a clonidina atenuar o aumento da freqüência cardíaca durante o estresse, que normalmente ocorre durante a fase perioperatória,

existe uma maior estabilidade hemodinâmica quando ela é utilizada (Ghignone M et al., 1987; Khan et al., 1999; Wallace et al., 2004).

A administração rápida de clonidina pode diminuir a frequência cardíaca por outros mecanismos. Se ela for injetada rapidamente pela via intravenosa a alta concentração plasmática do fármaco estimula receptores alfa-2 da musculatura lisa vascular periférica causando aumento da pressão arterial e desencadeando bradicardia reflexa. Este efeito pode ser evitado pela administração lenta do fármaco (Talke, 2000).

Os efeitos adversos dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos na frequência cardíaca são uma extensão de suas vantagens. Entretanto, estes efeitos são rapidamente corrigidos, por exemplo, a bradicardia responde à atropina, as pausas sinusais resolvem-se espontaneamente ou podem também ser tratadas com atropina. Parece que os melhores candidatos ao uso de clonidina são os pacientes, que têm aumento basal do tônus simpático (Talke, 2000).

### ***Pressão Arterial***

Os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos têm um efeito bifásico e dosedependente na pressão arterial. Em baixas doses (isto é,  $1-3 \text{ ng.ml}^{-1}$ ) a pressão arterial diminui, em doses moderadas, mantém o valor basal e, em altas doses (isto é,  $10 \text{ ng.ml}^{-1}$ ), existe um aumento acima da linha de base. As mudanças na pressão arterial são resultado de dois efeitos alfa-2 distintos: a simpatólise e a vasoconstrição, que se contrabalançam para que ocorra o efeito final (Talke, 2000).

Com o aumento da dose o efeito simpatolítico central passa a ser mais pronunciado, sendo que até a mensuração da concentração de catecolaminas plasmáticas pode diminuir abaixo do limite de quantificação. Após alguns minutos da administração do fármaco, a pressão sanguínea diminui, sendo que a redução máxima é alcançada entre 10 e 60 minutos (Ghignone et al., 1987). Simultaneamente aos efeitos simpatolíticos, os agonistas alfa-2 circulantes estimulam a musculatura vascular periférica determinando vasoconstrição e esta ação é responsável pelo aumento imediato da pressão arterial (Talke, 2000). Uma elevação persistente da pressão sanguínea ocorre somente com elevada concentração do fármaco (Quintin et al., 1990).

Em doses baixas, a vasoconstrição é observada se o fármaco é administrado, muito rapidamente, pela via intravenosa, causando elevação transitória da concentração plasmática, conseqüentemente rápido e transitório aumento da pressão arterial. Deve-se, portanto, evitar a injeção rápida do fármaco ou optar por outras vias como a oral ou a intramuscular, que não determinam picos elevados na concentração plasmática. Da mesma forma que a frequência cardíaca, os efeitos na pressão sanguínea são dependentes do tônus simpático individual (Talke, 2000).

Os efeitos colaterais destes fármacos são: a hipotensão, que, entretanto responde à efedrina e fenilefrina; e a hipertensão que é autolimitada e pode ser prevenida pela injeção lenta quando utilizado pela via intravenosa (Nishshikawa et al., 1991).

### ***Efeitos cardiovasculares adicionais***

Os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos têm mínimo efeito sobre o barorreflexo (Muzi et al., 1992). Em animais de experimentação não têm efeito direto sobre a contratilidade do miocárdio, contudo reduzem o débito cardíaco, em baixas doses, devido à redução da frequência cardíaca e, em altas doses, pode aumentar a pós-carga como consequência da vasoconstrição (Bloor et al., 1992).

#### **1.1.2.2 Síndromes coronarianas**

O emprego de agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos nos pacientes portadores de síndromes coronarianas, tem sido muito discutido (Myles et al., 1999; Wallace, 2006). A clonidina foi reportada, em alguns estudos, pelo fato de melhorar a tolerância ao exercício físico em pacientes com angina pectoris (Cerumunzynski et al., 1979; Thomas et al., 1986) e reduzir a isquemia miocárdica induzida pelo exercício físico ou cirurgia (Cocco et al., 1979; Wallace et al., 2004; Wallace, 2006). Mas, se, por um lado, o conhecimento da fisiopatologia da isquemia miocárdica tem comprovado os benefícios do fármaco, os efeitos adversos dos alfa-2 agonistas admoestam-nos a utilizá-los com cautela.

Em contraste com os beta-bloqueadores que exercem seus efeitos anti-isquêmicos diretamente nos receptores adrenérgicos do coração, os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos reduzem o nível periférico de catecolaminas devido a seus efeitos no sistema nervoso central, sem exercer efeito inotrópico negativo



(Wallace, 2006). Os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos abrandam a variabilidade hemodinâmica durante a anestesia, podendo exercer efeitos anti-isquêmicos no período perioperatório, e podem ser efetivos como tratamento para isquemia miocárdica pós-operatória (Schoz et al., 2000; Wallace, 2006).

Na literatura, alguns autores demonstraram que a administração de clonidina em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca resulta em menor incidência de isquemia perioperatória e de morte pós-operatória (Wallace et al., 2004; Wallace, 2006).

### **1.1.2.3 Sedação**

A clonidina tem efeito sedativo dependente da dose (Hall & Ulrich, 1998). A sedação surge com minutos após a administração e o efeito mais pronunciado ocorre entre 10 a 15 min (Karhuvaara et al., 1991). Este efeito, combinado com suas propriedades simpaticolíticas, constitui a principal indicação terapêutica perioperatória dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos (Hall & Ulrich, 1998).

O maior sítio de ação hipnótica dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos é o locus cerúleos, pequeno núcleo neuronal, localizado, bilateralmente, na parte superior do tronco cerebral, considerado o maior grupo de células noradrenérgicas do cérebro (Scheinin & Schwinn, 1992; Wallace, 2006).

O efeito ansiolítico da clonidina é comparável aos dos benzodiazepínicos (Carabine et al., 1991, Kanh et al., 1999) apesar de haver

relato de que, em altas doses, este fármaco pode determinar resposta ansiogênica por ativação dos alfa-1 receptores (Soderpalm et al., 1988).

Alguns estudos sobre sedação foram conduzidos em voluntários saudáveis e sem estímulo cirúrgico. Eles comprovaram este uso potencial da clonidina pelo seu efeito sedativo dosedependente, com promoção de analgesia e mínima depressão respiratória (Hall & Ulrich, 1998; Hall, 2001). No entanto, os dados obtidos em pacientes voluntários não traduzem a população de pacientes com dor e estresse comumente encontrados nas salas cirúrgicas (Inpharma Weekly, 2001). Os estudos sobre sedação, em procedimentos cirúrgicos têm sedimentado um novo espectro de atuação destes fármacos bem como os estudos de sua utilização sedativa pré-anestésica que confirmam a droga como uma boa opção para o uso pré-operatório (Mikawa et al., 1987; Carabine & Wright, 1991; Laurito et al., 1991).

## **1.2 MIDAZOLAN**

O midazolam é um benzodiazepínico hidrossolúvel, de ação curta, com potencia duas a três vezes maior que o diazepam. Possui meia vida de distribuição ( $t_{1/2\alpha}$ ) de 5 a 10 minutos e de eliminação ( $t_{1/2\beta}$ ) de 2 a 4 horas (Khanderia et al., 1987). O anel imidazólico em sua estrutura contribui para seu rápido metabolismo e estabilidade em solução aquosa. O midazolam tem sido relatado como efetivo na medicação ansiolítica no período pré-anestésico e pré-procedimento imediato e também como agente de indução anestésica em

situações clínicas específicas (Hobbs et al., 1996; Taittonen et al., 1997; Taittonen et al., 1998).

Como os demais benzodiazepínicos, o midazolam tem sido usado para produzir sedação e amnésia, assim como para tratar convulsões, tendo propriedades comparáveis às do diazepam (Hobbs et al., 1996). As vias de administração incluem a venosa, a intramuscular, a oral, a intranasal e a retal (Crevosier et al., 1981).

Em solução, o midazolam é tamponado para o pH de 3,5 que permite ao anel imidazólico permanecer aberto e manter a hidrossolubilidade. Após injeção parenteral, o anel imidazólico fecha-se, permitindo que o midazolam torne-se altamente lipossolúvel, resultando no rápido início de seus efeitos centrais (Zomorodi et al., 1998). No uso clínico, as preparações de midazolam são compatíveis com as soluções cristalóides, com os opióides e com as drogas anticolinérgicas (Hobbs et al., 1996).

#### **1.2.1.1 Farmacocinética**

O midazolam tem alta ligação protéica, e aproximadamente 96% da dose administrada liga-se à albumina. Tal ligação não parece depender da concentração plasmática (Greenblatt et al., 1984). Entretanto, na presença de hipoalbuminemia acentuada, podem surgir efeitos rápidos e profundos no sistema nervoso central (SNC) em virtude da maior concentração de droga livre (Reves et al., 1984). Nos estados fisiológicos normais, o composto altamente lipofílico é notável pelos seus efeitos rápidos sobre o SNC e por seu grande

volume de distribuição. O desaparecimento de seus efeitos sobre o SNC é devido, principalmente, pela redistribuição, embora, após infusão extensa e prolongada, seja necessário aumentar a dosagem devido ao “clearance” hepático progressivamente maior (Reves et al., 1984). A velocidade normal de depuração do midazolam varia de 6 a 11 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, comparado com o do diazepam que é de 0,2 a 0,5 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (Hobbs et al., 1996).

O metabolismo e a biotransformação do midazolam são semelhantes aos dos outros benzodiazepínicos e envolvem vias oxidativas microsômicas hepáticas ou conjugação glucuronídica. A depuração corporal total é elevada e ultrapassa a de outros fármacos benzodiazepínicos (Smith et al., 1981).

Quando administrado por via oral, o midazolam é absorvido pelo trato gastrointestinal, e aproximadamente 50% do fármaco atinge a circulação sanguínea, indicando efeito hepático de primeira passagem considerável (Greeblat et al., 1984). O midazolam é degradado em, pelo menos, quatro metabólitos relativamente inativos, sendo que somente uma pequena quantidade do composto é excretada na urina de forma inalterada. O principal metabólito é o  $\alpha$ -hidroximidazolam que é parcialmente ativo; entretanto, a contribuição desse metabólito para as ações do midazolam é desprezível em virtude de sua conjugação e subsequente eliminação (Zomorodi et al., 1998). Dois outros metabólitos notáveis são o 4-hidroximidazolam e o  $\alpha$ -4-hidroximidazolam, que também são excretados na urina como conjugados glicoronídeos (Heizman et al., 1983).

## **1.2.2 Farmacodinâmica**

### **1.2.2.1 Efeitos Cardiovasculares**

Os efeitos hemodinâmicos do midazolam relacionam-se à dose, mas aparentemente existe um nível plasmático, acima do qual, uma administração adicional não resulta em respostas progressivamente mais pronunciadas (Sunzel et al., 1988).

Em pacientes com pressões de enchimento do ventrículo esquerdo elevadas, o midazolam pode diminuí-las e elevar o débito cardíaco, mimetizando os efeitos encontrados com a administração de nitroglicerina (Reves et al., 1979). Por outro lado, o midazolam, quando administrado em pacientes críticos, pode trazer instabilidade hemodinâmica (Samuelson et al., 1981, Young et al., 2000). A explicação para este efeito parece estar relacionada à depressão direta do miocárdio por efeito inotrópico e cronotrópico negativo do fármaco (Buljubasic et al., 1996; Nakae et al., 1997), e também pela depressão da atividade simpática reduzindo a liberação de catecolaminas (Marty et al., 1986; Taittonen et al., 1998).

Alguns estudos têm mostrado que o midazolam reduz o tônus venoso pela inibição da liberação de noradrenalina da terminação nervosa simpática em ambos alfa-1 e alfa-2 adrenoceptores (Kobayashi et al., 1998).

### **1.2.2.2 Sedação**

O midazolam é utilizado em sedação pré-, intra- e pós-operatórias, com o objetivo de promover ansiólise, hipnose, amnésia e elevar o limiar dos efeitos convulsivantes dos anestésicos locais (Reves et al., 2000), além disso, recentemente foi testado como antiemético (Lee et al., 2007)

O seu início de ação ocorre com 2 a 3 minutos da administração e a duração depende da dose utilizada (Reves et al., 2000).

O mecanismo de ação ocorre pela ativação dos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central, que leva o aumento da condutância aos cloretos e, conseqüentemente, hiperpolarização neuronal, produzindo ansiólise e efeito anticonvulsivante (Young et al., 2000). Não está claro se os efeitos sedativo e hipnótico são produzidos por interação com este mesmo receptor (Young et al., 2000).

Existem estudos, comparando o midazolam com outros fármacos em sedação na terapia intensiva e procedimentos invasivos e todos demonstram que ocorre depressão do sistema cardiovascular determinada pelo fármaco, e que, no entanto, a produção de amnésia traz benefícios (Shafer, 1998; Young et al., 2000).

Alguns estudos têm mostrado uma significativa interação sinérgica entre o midazolam e os  $\alpha_2$ -agonistas potencializando sua resposta hipnótica em ratos (Salonen et al., 1992, Nishiyama et al., 2001).

### 1.3 DIAZEPAM

O diazepam é um benzodiazepínico que pode ser administrado por via oral e intravenosa, sendo muito utilizado como ansiolítico. É altamente lipossolúvel e, praticamente, insolúvel em água, sendo o seu coeficiente de partição octanol-água de 840 (Ritschel et al., 1980). A apresentação parenteral mais comum é formulada, em propilenoglicol, a 40% e, em álcool etílico a 10%, além de conter benzoato sódico como tampão e álcool benzílico como conservante. O emprego do diazepam por via venosa está associado à alta incidência de trombose, de flebite e de irritação local. Nos Estados Unidos existe um preparado lipídico emulsificado, que consiste em óleo de semente de soja, fracionado de gema de ovo, em glicerina e em água. Relata-se que os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do diazepam, na emulsão lipídica são comparáveis àqueles encontrados em outras formulações diazepínicas e com menor irritação local (Naylor et al., 1985).

#### 1.3.1 Farmacocinética

O diazepam é metabolizado por enzimas hepáticas microsossomais, a N-desmetildiazepam e a 3-hidroxi-diazepam. Ambos os metabólitos são convertidos em oxazepam, que é, por sua vez, conjugado antes de ser eliminado. Todos os metabólitos possuem alguma atividade farmacológica (Reves et al., 2000). O diazepam apresenta  $t_{1/2\alpha}$  relativamente longo (de 30 a

60 minutos). O  $t_{1/2\beta}$  é de 20 a 50 horas e seu “clearance” ou depuração é de 0,24 a 0,53 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>. O volume de distribuição, no estado de equilíbrio, é de 0,7 a 1,7 L.kg<sup>-1</sup>. O diazepam é extensamente ligado a proteínas (96 a 99%) e seus metabólitos  $t_{1/2\beta}$  longos (por. ex. desmetildiazepam, 20 a 200 hs; 3-hidroxi-diazepam, 10 a 21 h; e oxazepam, 3 a 21 hs) (Reves et al., 2000). O  $t_{1/2\beta}$  do diazepam é prolongado em pacientes idosos, em recém-nascidos e em pacientes com doença hepática. A idade eleva o  $t_{1/2\beta}$  de modo linear. O  $t_{1/2\beta}$ , em um paciente de 20 anos, é, aproximadamente, 20 horas, ao passo que, em pacientes de 80 anos, é, aproximadamente 90 horas. O metabolismo é também afetado por traços genéticos, por doenças pré-existentes, pelo estado endócrino, nutricional, pelo tabagismo, pelo sexo e por tratamento simultâneo com outros fármacos. O diazepam e seus metabólitos atravessam rapidamente a barreira hemato-encefálica e a placentária, sendo excretados pelo leite materno (Reves et al., 1984). Após administração oral, o diazepam é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e o pico plasmático ocorre entre 30 a 90 minutos. A absorção, seguida à administração intramuscular, é errática. O pico plasmático pode ser mais baixo, após uma injeção intramuscular do que após a injeção oral, possivelmente em razão de uma precipitação do fármaco no local da injeção. Efeitos clínicos mínimos são vistos com níveis sanguíneos de, aproximadamente, 1.000 µg.L<sup>-1</sup>. As respostas individuais variam amplamente (Reves et al., 1984).



## **1.3.2 Farmacodinâmica**

### **1.3.2.1 Efeitos no Sistema Nervoso Central**

Os efeitos farmacológicos do diazepam no SNC são dosedependentes e cumulativos por causa do  $t_{1/2\beta}$  longo do fármaco precursor e de seus metabólitos (Reves et al., 1984; Reves et al., 2000). O diazepam, assim como todos os outros benzodiazepínicos, provoca depressão do SNC, podendo variar de sedação discreta até coma profundo. A resposta varia largamente, em especial quando o diazepam é combinado a outros depressores do SNC como os barbitúricos, o propofol, ou os opióides (Reves et al., 1984; Stoelting, 1991). O diazepam não possui efeito analgésico nem antianalgésico. Pode desenvolver tolerância aos efeitos depressores sobre o SNC com terapia em longo prazo ou durante infusões contínuas para sedação (Reves et al., 2000).

A administração do diazepam também resulta em amnésia anterógrada, mas não retrógrada. O diazepam reduz o consumo metabólico cerebral do oxigênio e o fluxo sanguíneo cerebral de maneira dosedependente. As mudanças eletroencefalográficas associadas à administração do fármaco lembram aquelas encontradas no sono leve com o aparecimento de atividade  $\beta$  rítmica. Assim como outros benzodiazepínicos, o diazepam eleva o limiar convulsivo (Stoelting, 1991; Reves, 2000).

### **1.3.2.2 Efeitos cardiovasculares**

Juan-fita et al. demonstraram que o diazepam aumentou a resposta inotrópica para a dopamina no miocárdio de ratos, provavelmente por um mecanismo não mediado pelo receptor GABA e sim por inibição da fosfodiesterase quatro. Essa pesquisa experimental corrobora estudo clínico no qual se descreveu que o diazepam aumentou a contratilidade miocárdica em pacientes com insuficiência cardíaca moderada (Sumin et al., 2003).

Park et al., em 2006, demonstraram com experimentos em ratos, que o diazepam atenuou a resposta da contratilidade à fenilefrina, no músculo liso da aorta por mecanismo independente da ativação dos receptores benzodiazepínicos periféricos.

Segundo Reves & Gelman, o diazepam apresenta efeitos mínimos sobre o sistema cardiovascular. A resistência vascular sistêmica é discretamente reduzida, resultando em diminuição correspondente da pressão arterial.

Cote et al., em 1974 relatou efeito nitroglicerina-like, dose dependente nos vasos coronarianos, com preservação de fluxo sanguíneo e do índice cardíaco, apesar da reduzida pressão arterial sistêmica. Como a nitroglicerina é um vasodilatador principalmente venoso, talvez se possa sugerir que este seja o mecanismo de benefício para o aparelho cardiovascular trazido pelo diazepam.

### **1.3.2.3 Efeitos respiratórios**

O diazepam, administrado por via venosa, provoca discreta depressão respiratória dose dependente, a qual diminui o volume corrente em 20 a 30%. Todavia, o aumento resultante na frequência respiratória minimiza o decréscimo no volume-minuto. Os analgésicos opióides, os sedativos e os hipnóticos potencializam suas propriedades depressoras sobre o sistema respiratório (Sunzel et al., 1988; Stoelting, 1991; Carrougher et al., 1993; Reves, 2000).

## **2 JUSTIFICATIVA**

---

A literatura nacional e internacional sobre anestesia no laboratório de hemodinâmica é escassa, principalmente, envolvendo os fármacos utilizados, suas associações e trabalhos com controle metodológico adequado. Esta pesquisa poderá contribuir para aumentar o conhecimento nesta área e melhorar o atendimento deste grupo de pacientes.

## **3 OBJETIVOS**

---

### **3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Avaliar efeitos do midazolam e do diazepam associados ou não à clonidina, sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial em pacientes com suspeita de doença coronariana.

### **3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

1. Avaliar a qualidade da sedação proporcionada por estes fármacos e por suas associações.
2. Avaliar possível interação entre os fármacos no aspecto de potencialização da sedação.

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

---

Após aprovação do protocolo de estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Izabel - Santa Casa de Misericórdia da Bahia, e obtido consentimento, por escrito, realizou-se ensaio clínico, comparativo, randomizado, duplo cego e controlado.

Foram estudados 160 pacientes, com classificação do estado físico segundo a Associação Americana de Anestesiologistas (ASA) I, II e III submetidos a cineangiocoronariografias eletivas, com teste ergométrico ou cintilografia miocárdica positivos para isquemia miocárdica.

Os critérios de exclusão dos pacientes foram: idade inferior a 18 anos ou superior a 80 anos; estado físico ASA IV e V; índice de massa corporal superior a 30; história de alergias, sensibilidade ou contra-indicação aos fármacos empregados no estudo; paciente com alteração do sensório que dificultasse a avaliação da anestesia; distúrbios psicológicos ou outros que afetassem a capacidade de compreensão; história ou suspeita de abuso de drogas e pressão arterial menor que 100x 60 mmHg (Quintin & Ghignone, 2000).

#### 4.1 GRUPOS ESTUDADOS E CÁLCULO AMOSTRAL

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos de 32 pacientes que se diferenciavam pelos fármacos administrados no momento do início do exame.

- Grupo C -** O paciente recebeu 5 ml de solução cloreto de sódio 0,9% contendo clonidina  $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de peso corporal, infundidos durante 2 minutos.
- Grupo D -** O paciente recebeu 5 ml de solução cloreto de sódio 0,9% contendo diazepam  $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de peso corporal, infundidos durante 2 minutos.
- Grupo M -** O paciente recebeu 5 ml de solução cloreto de sódio 0,9% contendo midazolam  $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de peso corporal, infundidos durante 2 minutos.
- Grupo DC -** O paciente recebeu 5 ml de solução cloreto de sódio 0,9% contendo a associação diazepam  $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$  e clonidina  $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de peso corporal, infundidos durante 2 minutos.
- Grupo MC -** O paciente recebeu 5 ml de solução cloreto de sódio 0,9% contendo a associação midazolam  $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$  e clonidina  $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de peso corporal, infundidos durante 2 minutos.

Nascimento et al. publicaram, em 2006, trabalho sobre sedação em cineangiocoronariografia, único encontrado na literatura utilizando clonidina. Baseando-se nessa pesquisa, foi idealizada a metodologia empregada na presente pesquisa. Portanto, para o cálculo de tamanho amostral foram usados os seguintes parâmetros: erro  $\alpha$  de 5%, poder de 80%, tendo como diferença de média entre os grupos de 16 mmHg na pressão arterial sistólica, um desvio padrão de 20,22 mmHg no grupo controle e de 22,58 mmHg no grupo teste. Com estes parâmetros se chegou a um tamanho amostral mínimo de 30 pacientes para cada grupo.

## **4.2 ATRIBUTOS ESTUDADOS**

### **4.2.1 Dados demográficos**

- Idade, definido em anos completos.
- Peso, medido em quilogramas.
- Altura, medido em metros.
- Sexo, feminino ou masculino.
- Índice de massa corporal, medido em quilogramas por metro quadrado.

### **4.2.2 Atributos para controle do estudo**

- Nível de sedação - realizado de acordo com a escala de Ramsay.
- Frequência cardíaca.



- 
- Pressão arterial sistólica.
  - Pressão arterial diastólica.
  - Necessidade de sedação complementar com meperidina - utilizada quando o paciente permanecia com nível de sedação insatisfatório (Ramsay 1) após 10 minutos do início do procedimento.
  - Necessidade de uso complementar de clonidina como anti-hipertensivo - utilizado quando o paciente se encontrava com sedação satisfatória (Ramsay 2) e níveis pressóricos elevados ( $PA \geq 180 \times 110$  mmHg) após 15 minutos da sedação inicial.
  - Necessidade de uso de vasodilatadores intracoronários como nitrato de isosorbitol (Monocordil<sup>R</sup>). A sua utilização pelo hemodinamicista poderia alterar a interpretação dos dados hemodinâmicos do paciente e desta forma, foi analisado.
  - Necessidade de uso de atropina para tratamento de bradicardia na dose de  $20 \mu\text{g}^{-1}, \text{kg}^{-1}$  – definida como sendo utilizado frequência cardíaca menor que 50 batimentos por minutos (Quintin & Ghignone, 2000).
  - Incidência da queixa de angina durante o procedimento.
  - Saturação periférica da oxihemoglobina.
  - Prevalência de usuários de fármacos betabloqueadores.
  - Duração do procedimento.

### **4.3 SEQÜÊNCIA DO ESTUDO**

#### **4.3.1 Primeiro período**

- Jejum de 8 horas.
- Instalação de monitorização eletrocardiográfica com seis derivações axiais (DI, DII, DIII, aVL, aVF e aVR).
- Instalação de oximetria de pulso, com colocação de sensor digital no segundo quirodáctilo da mão esquerda.
- Instalação de venóclise, com cateter 20G introduzido na veia cefálica do membro superior esquerdo.
- Planejamento de reposição de fluidos com a administração venosa contínua da solução de Ringer lactato, na dose de  $10 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  na primeira hora seguido de  $5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , no período subsequente com o objetivo de manter a hidratação do paciente e a reposição do jejum.
- Instalação de oxigênio suplementar por meio de cateter nasal inicialmente 3 litros por minuto sendo alterado de acordo com a oximetria de pulso.
- Punção da artéria femoral com cateter 6 “french” ou artéria braquial 5 “french”, para medida contínua da pressão arterial invasiva.
- Nenhum dos pacientes recebeu medicação pré-anestésica.

#### **4.3.2 Segundo período**

- Início da sedação com o fármaco determinado randomicamente preparado por outro anestesiolegista segundo o peso do paciente.
- Para a randomização utilizou-se o PEPI [COMPUTER PROGRAMS FOR EPIDEMIOLOGISTS (PEPI) by J.H. Abramson and Paul M. Gahlinger. Version 4.04x, 2001].
- Realizada colheita inicial de dados: controle da pressão arterial, frequência cardíaca, saturação da hemoglobina e nível de sedação pela escala de Ramsay.
- A cada 5 minutos foram anotados os parâmetros hemodinâmicos e o escore determinado pela escala de sedação, acrescidos das possíveis perdas sanguíneas e observações não previstas na ficha.
- Em caso de necessidade de complementar a sedação, ou seja, se o paciente permanecesse com o escore Ramsay 1 foi utilizada meperidina  $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$ .
- Nos pacientes hipertensos com níveis pressóricos acima de  $180 \times 110 \text{ mmHg}$  com sedação satisfatória (Ramsay 2) foi utilizada clonidina  $0,5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ .
- Foram anotadas drogas vasodilatadoras intra-coronarianas ou sistêmicas, betabloqueadores e anti-hipertensivos utilizados pelo paciente.

### **4.3.3 Terceiro período**

- Após a condução do paciente para a sala de recuperação pós-anestésica, eram avaliados a presença ou ausência de dor anginosa, o nível de sedação, a presença de náusea e vômitos, euforia ou agitação, tontura, existência de algum tipo de sangramento, presença ou ausência de tremores, hipotensão ou hipertensão, presença de arritmias, depressão respiratória, disforia, “rush” cutâneo ou qualquer outro sintoma não previsto.
- A avaliação na sala de recuperação pós-anestésica foi de no mínimo uma hora e no máximo de seis horas. Este tempo variável foi devido à condição clínica destes pacientes ou decorrente do tipo de abordagem utilizada no exame, que poderia ser por via femoral ou braquial.

## **4.4 MOMENTOS ESTUDADOS**

Dados relativos à frequência cardíaca, pressão arterial, saturação da hemoglobina e escores de sedação pela escala de Ramsay foram obtidos nos seguintes momentos:

- M1 controle, antes do início do exame;
- M2 cinco minutos após a injeção da droga;
- M3 metade da duração do procedimento;
- M4 o momento final do exame.

## **4.5 TÉCNICA EMPREGADA**

### **4.5.1 Preparo do paciente**

Após admissão do paciente, na sala de repouso do laboratório de hemodinâmica, um anestesologista colhia os dados demográficos do paciente, avaliava os critérios de inclusão e exclusão do mesmo e realizava a punção venosa com cateter 20G instalando a venoclise.

Neste momento, o paciente era distribuído conforme lista de randomização do PEPI, previamente determinada, sendo então preparada uma solução contendo o fármaco com dose adequada ao peso do paciente e diluída em solução fisiológica 0,9% numa seringa de 5 mililitros, dependendo do grupo ao qual o paciente foi alocado. Todos os pacientes receberam as soluções em seringas, agulhas e volumes padronizados para que não houvesse identificação do grupo ao qual pertenceria o paciente.

Após esta etapa, o envelope contendo a ficha com dados do paciente, um código da randomização, só conhecido pelo anestesologista que preparou o envelope e uma seringa sem identificação era entregue a outro anestesologista que analisava os parâmetros determinados para se atingir os objetivos do estudo.

O paciente era encaminhado para a sala de exame e, neste momento, realizava-se a monitorização da pressão arterial invasiva, eletrocardioscopia com 6 derivações axiais, utilizada também para medida da frequência cardíaca, e oximetria de pulso para medida da saturação periférica da hemoglobina.

Depois de colhidos os dados iniciais que foram considerados como controle, incluindo o escore de sedação determinado pela escala de Ramsay, era administrado o fármaco durante um período de dois minutos. A cada cinco minutos, eram colhidos os dados em estudo e, ao final do procedimento, o paciente era encaminhado para o repouso.

#### **4.5.2 Avaliação da sedação**

Para realizar esta avaliação foi utilizada a escala de Ramsay (Ramsay et al., 1974), sendo considerados os seguintes escores:

- 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 uma resposta ativa a um toque leve na glabella ou a um estímulo sonoro auditivo;
- 5 - paciente que demonstra uma 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.

#### **4.5.3 Determinação das pressões arteriais e da frequência cardíaca**

A monitorização invasiva da PA, pela artéria femoral ou artéria braquial é rotina na cineangiocoronariografia e é método muito fidedigno de avaliação da pressão sanguínea, e por isso, foi utilizado como padrão.

A determinação da frequência cardíaca foi feita por leitura direta dos valores na eletrocardiografia contínua.

#### 4.6 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Foram utilizados métodos estatísticos, para a comparação entre os cinco grupos, conforme o tipo de variável estudado.

Para variáveis classificatórias categóricas (sim ou não) foi empregada a estatística Qui-Quadrado com o cálculo do  $\chi^2$  e  $p$  (Curi, 1998).

Para variáveis contínuas, avaliadas em um só momento, os grupos foram comparados pela análise de variância, com o cálculo das estatísticas  $F$  e  $p$ , seguida pelo teste de Tukey, para múltiplas comparações dois a dois, considerando-se  $\alpha = 0,05$  (Curi, 1998).

Na comparação dos momentos de um mesmo grupo, como era uma variável dependente, foi utilizado o teste de Friedman.

Para análise da sedação foi utilizada a escala de Ramsay (score) empregadas as provas não paramétricas (Curi, 1998) de:

- Kruskal-Wallis para a comparação entre os grupos em cada momento; com o cálculo das estatísticas  $H$  e  $p$  e contrastes entre postos médios dos grupos.
- Friedman para a comparação entre momentos dentro de cada grupo, com o cálculo das estatísticas  $\chi^2$  e  $p$  e contrastes entre soma de postos dos grupos.

Em todas as análises efetuadas as estatísticas calculadas foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$  (onde  $p$  é a probabilidade de erroneamente concluir pela significância).



## 5 RESULTADOS

### 5.1 DADOS ANTROPOMÉTRICOS

**Tabela 1 - Média e desvio padrão das variáveis antropométricas e da idade dos pacientes**

VARIÁVEL GRUPOS	IDADE* (anos)	PESO* (kg)	ALTURA* (m)	IMC* (m <sup>2</sup> )
GRUPO C	59,22±12,51	59,22±12,51	1,65±0,76	25,22±3,47
GRUPO M	62,03±10,58	62,03±10,58	1,65±0,89	25,09±2,73
GRUPO MC	58,53±12,08	58,53±12,08	1,65±0,85	25,79±2,98
GRUPO D	62,56±09,60	62,56±09,60	1,64±0,81	26,24±3,14
GRUPO DC	60,97±10,96	60,97±10,96	1,65±0,81	25,22±3,63
Total	60,66±11,17	70,28±11,08	1,65±0,83	25,56±3,19
Estatística:	p> 0,50	p>0,50	p> 0,10	p>0,10

\* Valores expressos em média ± desvio padrão

**Comentário geral:** os cinco grupos não diferiram em relação à idade, peso, altura ou índice de massa corporal (IMC).

**Tabela 2 - Distribuição por sexo**

GRUPOS	MASCULINO	FEMININO	TOTAL
GRUPO C	23 (71,8%)	09 (28,1%)	32
GRUPO M	23 (71,8%)	09 (28,1%)	32
<b>GRUPO MC</b>	22 (68,7%)	10 (31,2%)	32
GRUPO D	19 (59,3%)	13 (40,6%)	32
GRUPO DC	23 (71,8%)	09 (28,1%)	32
Total	110 (68,75%)	50 (31,25%)	160

Estatística: p>0,50

**Comentário geral:** os grupos foram homogêneos quanto ao sexo.

## 5.2 MOMENTO TRÊS - METADE DA DURAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

**Tabela 3** - Média e desvio padrão em minutos (min) dos valores considerados na metade da duração do procedimento. Momento três

GRUPOS	MÉDIA (min)	DESVIO PADRÃO (min)
GRUPO C	14,06	4,29
GRUPO M	13,28	5,17
GRUPO MC	13,91	4,87
GRUPO D	13,91	7,59
GRUPO DC	13,28	6,03
Total	13,69	5,64

Estatística:  $p > 0,50$

N=32 pacientes para cada grupo

**Comentário geral:** os grupos não diferiram com relação às médias da metade da duração do procedimento.

### 5.3 MOMENTO QUATRO - DURAÇÃO DOS EXAMES

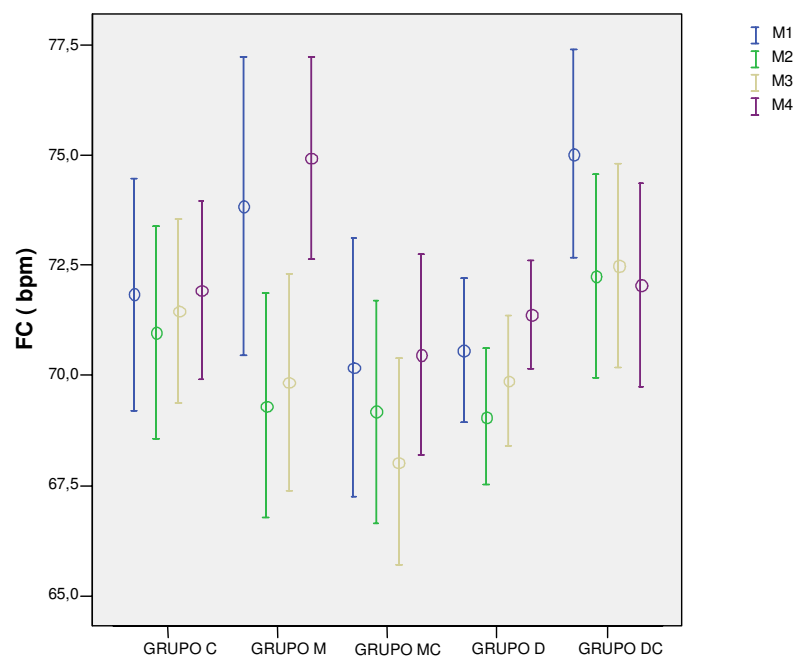
**Tabela 4** - Média e desvio padrão em minutos (min) dos valores referentes à duração dos exames. Momento quatro

GRUPOS	MÉDIA (min)	DESVIO PADRÃO (min)
GRUPO C	26,09	8,68
GRUPO M	25,31	10,99
GRUPO MC	24,69	9,49
GRUPO D	26,41	14,87
GRUPO DC	24,69	11,21
Total	25,44	11,13

Estatística:  $p > 0,50$

**Comentário geral:** os grupos não diferiram com relação à duração do exame.

## 5.4 FREQUÊNCIA CARDÍACA



**Figura 1** - Frequência cardíaca (FC). Médias e desvios padrões dos grupos nos quatro momentos.

**Tabela 5** - Frequência cardíaca (BPM) – Média e desvio padrão dos grupos em cada momento

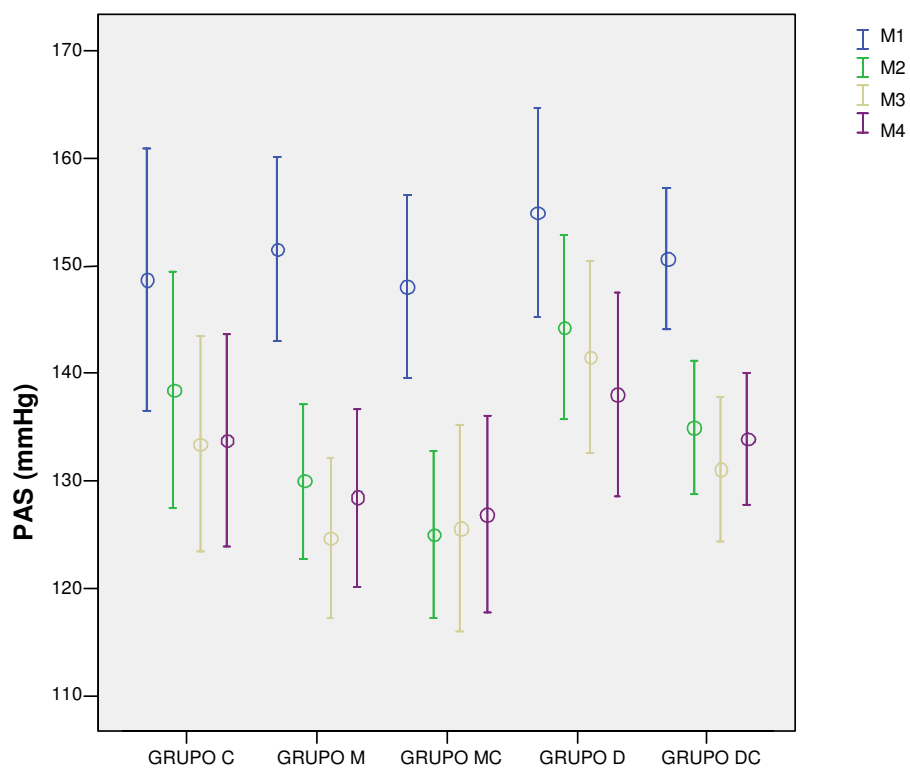
GRUPOS	M1-Controle		M2 - 5 min		M3 -13,6 min		M4 - 25,4 min	
GRUPO C	71,84	(14,93	70,97	(13,60	71,47	(11,85	71,94	(11,38
GRUPO M	73,84	(19,19	69,31	(14,42	69,84	(13,99	74,94	(12,95
GRUPO MC	70,19	(16,61	69,19	(14,29	68,03	(13,26	70,47	(12,88
GRUPO D	70,56	(9,27	69,06	(08,78	69,88	(08,45	71,38	(06,94
Total	72,29	(14,97	70,16	(12,90	70,34	(12,23	72,16	(11,64

**Tabela 6** - Frequência cardíaca (BPM) – Hipótese testada, estatísticas calculadas

Hipótese	Estatística	Comentários
1. Diferença entre grupos em cada momento	M1: F=0,62; p>0,5	M1: C=M=MC=D=DC
	M2: F=0,37; p>0,5	M2: C=M=MC=D=DC
	M3: F=0,62; p>0,5	M3: C=M=MC=D=DC
	M4: F=0,65; p>0,5	M4: C=M=MC=D=DC
2. Diferença entre momentos em cada grupo.	Grupo C: F=0,81; p.>0,50	Grupo C: M1=M2=M3=M4
	Grupo M: F=11,54; P<0,05	Grupo M: M1>M2;M1=M3;M1=M4 M2< (M1=M4) ; M2=M3 M3<M4; M3=M2=M1 M4=M1; M4>(M2=M3)
	Grupo MC:F= 3,46; p>0,50	Grupo MC: M1=M2=M3=M4
	Grupo D: F=8,09, p>0,05	Grupo D: M1=M2=M3=M4
	Grupo DC:F=2,95; p>0, 10	Grupo DC: M1=M2=M3=M4

**Comentário geral:** apenas o grupo M apresentou diferença estatisticamente significativa na análise da evolução dos momentos dentro do grupo. Os demais grupos não diferiram, estatisticamente, na análise da evolução dos momentos nem na comparação dos grupos dentro dos momentos.

### 5.5 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA



**Figura 2** - Pressão arterial sistólica (PAS) - Média e desvio padrão dos grupos nos quatro momentos.

**Tabela 7** - Pressão arterial sistólica (mmHg) – Média e desvio padrão dos grupos em cada momento

GRUPOS	M1-Controle		M2- 5 min		M3- 13,6 min		M4- 25,4 min	
GRUPO C	148,75	±33,86	138,44	±30,49	133,44	±28,01	133,75	±27,56
GRUPO M	151,56	±23,84	130,00	±20,00	124,69	±20,63	128,44	±23,01
GRUPO MC	148,13	±23,61	125,00	±21,55	125,63	±26,63	126,88	±25,58
GRUPO D	154,94	27,08	144,25	±23,67	141,53	±24,66	138,03	±26,17
GRUPO DC	150,72	±18,12	134,94	±17,37	131,09	±18,48	133,91	±17,14
Total	150,82	(25,61	134,53	(23,71	131,28	(24,43	132,20	(24,21

**Tabela 8** - Pressão arterial sistólica (mmHg) - Hipótese testada, estatísticas calculadas e comentários

Hipótese	Estatística	Comentários
1. Diferença entre grupos em cada momento	M1: F=0,34; p>0,05 M2: F=3,33; p<0,05 M3: F=2,58; p<0,05 M4: F=1,12; p>0,05	M1: C=M=MC=D=DC M2: D>MC; demais grupos intermediários, sem diferença estatística. M3: D>M; demais grupos intermediários sem diferença estatística. M4: C=M=MC=D=DC
2. Diferença entre momentos em cada grupo.	Grupo C: F=21,6; P<0,05 Grupo M: F=55,0; P<0,05 Grupo MC: F= 45,5; P<0,05 Grupo D: F=28,7; p>0,05 Grupo DC: F=35,7; P<0,05	Grupo C - M1>(M2=M3=M4) Grupo M - M1>(M2=M3=M4) Grupo MC - M1>(M2=M3=M4) Grupo D - M1>(M2=M3=M4) Grupo DC - M1>(M2=M3=M4)

**Comentário geral:** no momento um a PAS encontrava-se elevada em relação aos demais momentos em todos os grupos, havendo significância estatística. Nos momentos dois e três, o grupo diazepam diferiu dos grupos que utilizaram midazolam+clonidina e midazolam respectivamente. Os outros grupos não apresentaram diferenças estatísticas.

## 5.6 PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA

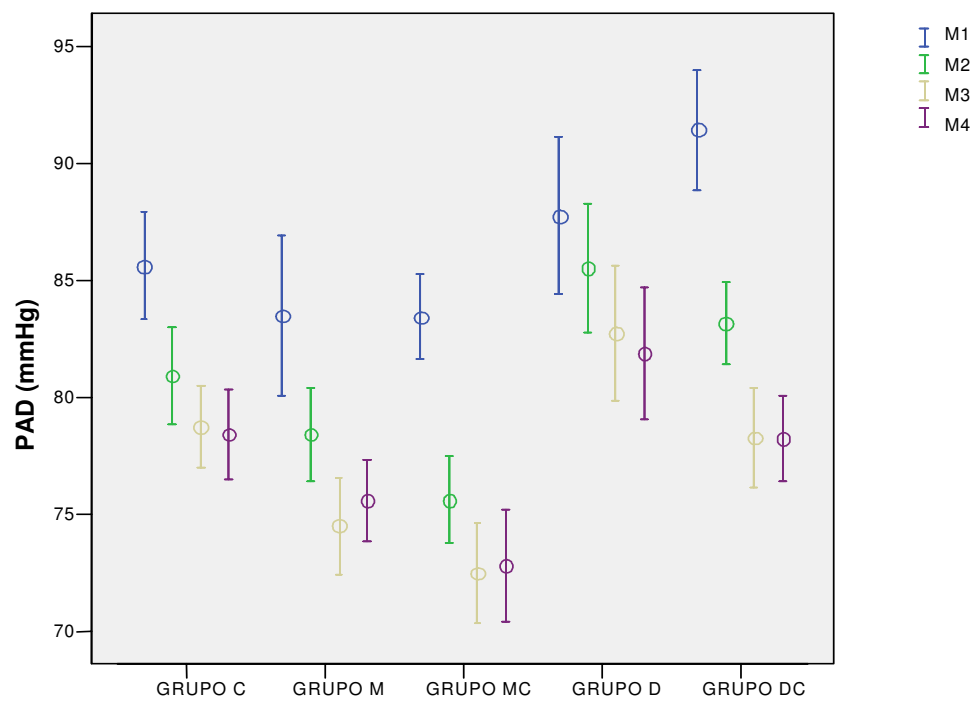


Figura 3 - Pressão arterial diastólica (PAD) - Média e desvio padrão dos grupos nos quatro momentos.



**Tabela 9** - Pressão arterial diastólica (mmHg) – Média e desvio padrão dos grupos em cada momento

GRUPOS	M1 - Controle		M2 - 5 min		M3 - 13,6 min		M4 - 25,4 min	
GRUPO C	85,63	±12,93	80,94	±11,73	78,75	±10,08	78,44	±10,80
GRUPO M	83,50	(19,33	78,44	(11,39	74,53	(11,73	75,63	(09,81
GRUPO MC	83,44	(10,35	75,63	(10,45	72,50	(12,18	72,81	(13,49
GRUPO D	87,75	(18,99	85,53	(15,72	82,75	(16,22	81,91	(15,93
GRUPO DC	91,44	(14,50	83,16	(09,85	78,28	(11,95	78,25	(10,22
TOTAL	86,35	(15,71	80,74	(12,35	77,36	(12,94	77,41	(12,50

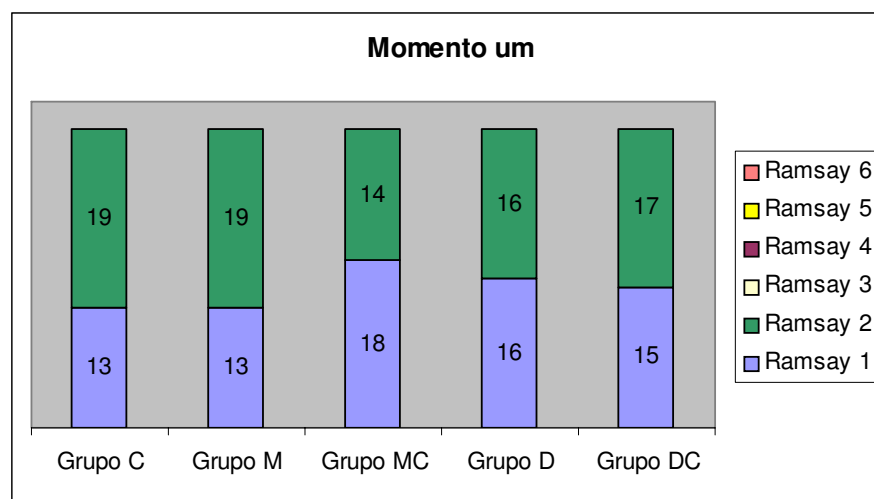
**Tabela 10** - Pressão arterial diastólica (mmHg) - Hipótese testada, estatísticas calculadas

Hipótese	Estatística	Comentários
1. Diferença entre grupos em cada momento	M1: F=1,47; p>0,10	M1: C=M=MC=D=DC
	M2: F=3,34; p<0,05	M2: D>MC; (C=D=M) intermediários
	M3: F=3,19; p<0,05	M3: D>MC; (C=D=M) intermediários
	M4: F=0,65; p<0,05	M4: D>MC; (C=D=M) intermediários
2. Diferença entre momentos em cada grupo.	Grupo C: F=22,5; p.<0,05	Grupo C: M1>(M2=M3=M4)
	Grupo M: F=35,9;. P<0,05	Grupo M: M1>M2>M3; (M2 =M4); (M3=M4)
	Grupo MC: F= 37,2; p<0,50	Grupo MC: M1>(M2=M3=M4)
	Grupo D: F=13,7; p<0,05	Grupo D: M1>(M3=M4); M1=M2; M2=M3=M4
	Grupo DC: F=33,9; p<0,05	Grupo DC: M1>(M2=M3=M4)

**Comentário geral:** o grupo D diferiu estatisticamente do grupo MC em M2, M3 e M4. Os demais grupos apresentaram valores intermediários, portanto, sem significância estatística na comparação de todos os grupos. O M1 consagrou a homogeneidade dos grupos e este diferiu estatisticamente dos momentos posteriores em todos os grupos, demonstrando o efeito dos fármacos sobre a PA.

## 5.7 NÍVEL DE SEDAÇÃO

### 5.7.1 Comportamento dos grupos nos momentos estudados



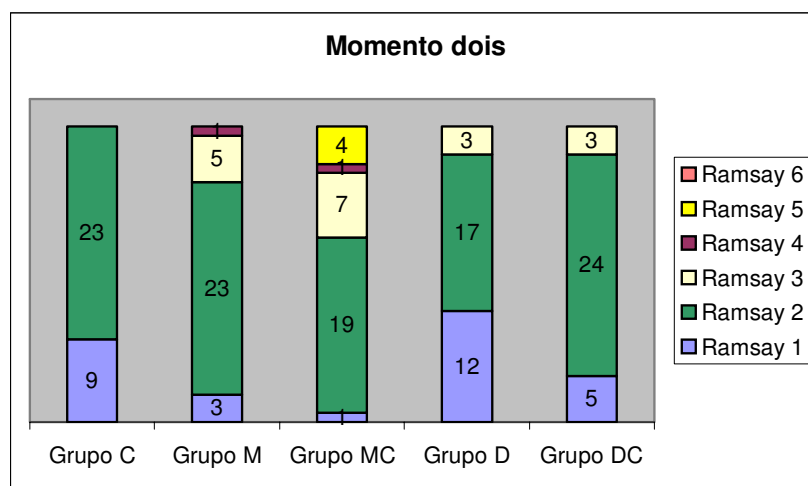
**Figura 4** - Momento um. Escores e número de pacientes em cada grupo.

**Tabela 11** -Escala de Ramsay. Escores obtidos em cada grupo no momento um, número de ocorrências. Postos médios (R) dos grupos (na análise de Kruskal-Walis). Comparação entre grupos no momento um,

Momento um - controle		
Grupo C	Escore 1: 13 pacientes Escore 2: 27 pacientes	Postos Médios: R= 83,5
Grupo M	Escore 1: 13 pacientes Escore 2: 27 pacientes	Postos Médios: R= 83,5
Grupo MC	Escore 1: 18 pacientes Escore 2: 14 pacientes	Postos Médios: R= 81,0
Grupo D	Escore 1: 16 pacientes Escore 2: 16 pacientes	Postos Médios: R= 76,0
Grupo DC	Escore 1: 15 pacientes Escore 2: 17 pacientes	Postos Médios: R= 78,5

Estatística:  $p > 0,10$  - C=M=MC=D=DC

**Comentário geral:** não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.



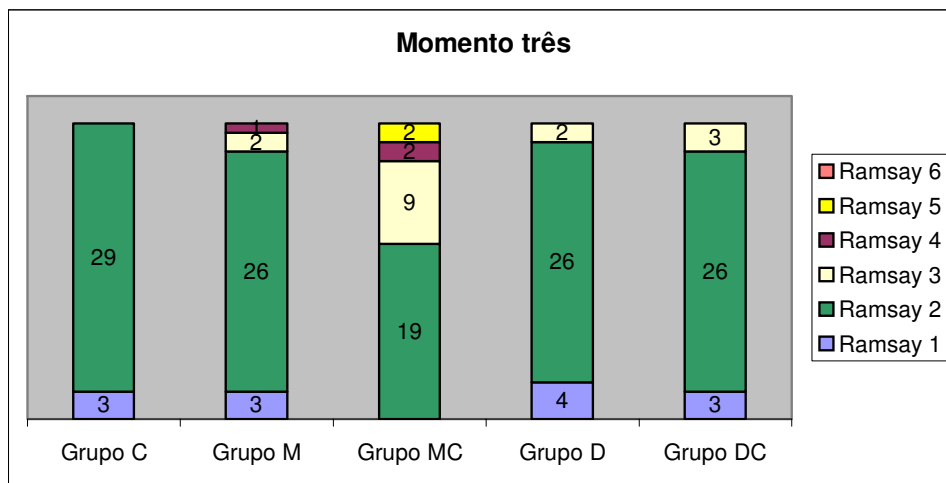
**Figura 5** - Momento dois. Escores e número de pacientes em cada grupo.

**Tabela 12** -Escala de Ramsay. Escores obtidos em cada grupo no momento dois, número de ocorrências. Postos médios (R) dos grupos (na análise de Kruskal-Walis). Comparação entre grupos no momento dois

Momento dois		
Grupo C	Escore 1: 09 pacientes	Postos Médios: R= 64,38
Grupo M	Escore 2: 23 pacientes	Postos Médios: R= 89,06
	Escore 3: 05 pacientes	
	Escore 4: 01 paciente	
Grupo MC	Escore 1: 01 paciente	Postos Médios: R= 100,56
	Escore 2: 19 pacientes	
	Escore 3: 07 pacientes	
	Escore 4: 01 paciente	
Grupo D	Escore 5: 04 pacientes	Postos Médios: R= 63,81
	Escore 1: 12 pacientes	
	Escore 2: 17 pacientes	
Grupo DC	Escore 3: 03 pacientes	Postos Médios: R= 78,69
	Escore 1: 05 pacientes	
	Escore 2: 24 pacientes	
	Escore 3: 03 pacientes	

Estadística:  $p < 0,05$ ;  $MC > (C=D=DC)$  ;  $MC=M > (C=D)$  ;  $M=DC$

**Comentário geral:** houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos sendo que o MC apresentou os maiores escores seguidos do M. Os grupos C, D e DC não diferiram entre si. O grupo M teve comportamento estatístico intermediário não apresentando diferença estatística quando comparado com DC.



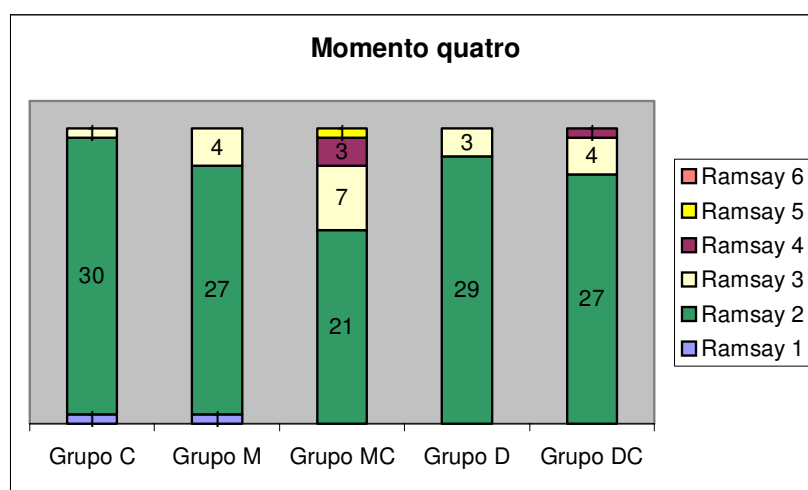
**Figura 6** - Momento três. Escores e número de pacientes em cada grupo.

**Tabela 13** -Escala de Ramsay. Escores obtidos em cada grupo no momento três, número de ocorrências. Postos médios (R) dos grupos (na análise de Kruskal-Walis). Comparação entre grupos no momento três

Momento três		
Grupo C	Escore 1: 03 pacientes Escore 2: 29 pacientes	Postos Médios: R= 69,98
Grupo M	Escore 1: 03 pacientes Escore 2: 26 pacientes Escore 3: 02 pacientes Escore 4: 01 paciente	Postos Médios: R= 76,94
Grupo MC	Escore 2: 19 pacientes Escore 3: 09 pacientes Escore 4: 02 pacientes Escore 5: 02 pacientes	Postos Médios: R=106,69
Grupo D	Escore 1: 04 pacientes Escore 2: 26 pacientes Escore 3: 02 pacientes	Postos Médios: R= 72,25
Grupo DC	Escore 1: 03 pacientes Escore 2: 26 pacientes Escore 3: 03 pacientes	Postos Médios: R=76,94

Estadística:  $p < 0,05$ ;  $MC > (C=M=D=DC)$

**Comentário geral:** no momento três os grupos diferiram com relação aos escores sendo que esta diferença foi observada no grupo MC que estatisticamente diferiu dos demais. Os grupos M, C, D e DC não diferiram entre si.



**Figura 7** - Momento quatro. Escores e número de pacientes em cada grupo.

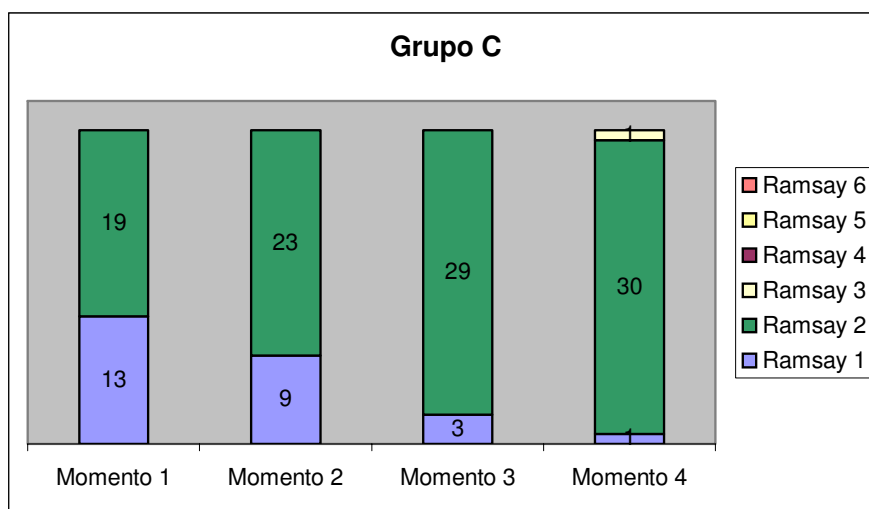
**Tabela 14** -Escala de Ramsay. Escores obtidos em cada grupo no momento quatro, número de ocorrências. Postos médios (R) dos grupos (na análise de Kruskal-Walis). Comparação entre grupos no momento quatro

Momento quatro		
Grupo C	Escore 1: 01 paciente Escore 2: 30 pacientes	Postos Médios: R= 69,77
Grupo M	Escore 1: 01 paciente Escore 2: 27 pacientes Escore 3: 02 pacientes Escore 4: 04 pacientes	Postos Médios: R= 76,94
Grupo MC	Escore 2: 21 pacientes Escore 3: 07 pacientes Escore 4: 03 pacientes	Postos Médios: R= 97,31
Grupo D	Escore 5: 01 paciente Escore 2: 29 pacientes Escore 3: 03 pacientes	Postos Médios: R= 76,67
Grupo DC	Escore 2: 27 pacientes Escore 3: 04 pacientes Escore 4: 01 paciente	Postos Médios: R= 81,81

Estadística:  $p < 0,05$

**Comentário geral:** no momento quatro os grupos diferiram estatisticamente conforme descrição abaixo: o grupo MC que estaticamente diferiu dos demais exceto do grupo DC. Os grupos M, C, D não diferiram entre si. O grupo DC diferiu estatisticamente do grupo C ( $p = 0,054$ ), não diferindo dos demais.

### 5.7.2 Avaliação dos momentos em cada grupo



**Figura 8** - Grupo C. EscORES e número de pacientes em cada momento.

**Tabela 15** - Escala de Ramsay. EscORES obtidos em cada grupo, número de ocorrências e respectivas medianas. Comparação entre os momentos dentro do grupo C (teste de Friedman)

GRUPO CLONIDINA		
<b>Momento 1</b>	Escore 1: 13 pacientes Escore 2: 19 pacientes	Mediana =2
<b>Momento 2</b>	Escore 1: 09 pacientes Escore 2: 23 pacientes	Mediana =2
<b>Momento 3</b>	Escore 1: 03 pacientes Escore 2: 29 pacientes	Mediana =2
<b>Momento 4</b>	Escore 1: 01 paciente Escore 2: 30 pacientes Escore 3: 01 paciente	Mediana =2
<b><math>\chi^2=21,74; p&lt;0,05</math></b>		M2<M3 ( $\chi^2=04,50; p<0,05$ )
M1=M2 ( $\chi^2=02,66; p>0,10$ )		M2<M4 ( $\chi^2=07,30; p<0,05$ )
M1<M3 ( $\chi^2=10,00; p<0,05$ )		M3=M4 ( $\chi^2=01,00; p>0,10$ )
M1<M4 ( $\chi^2=10,28; p<0,05$ )		<b>(M1=M2)&lt;(M3=M4)</b>

**Comentário geral:** houve diminuição progressiva dos escores de sedação. Estatisticamente as maiores diferenças ocorreram entre M2 e M3.

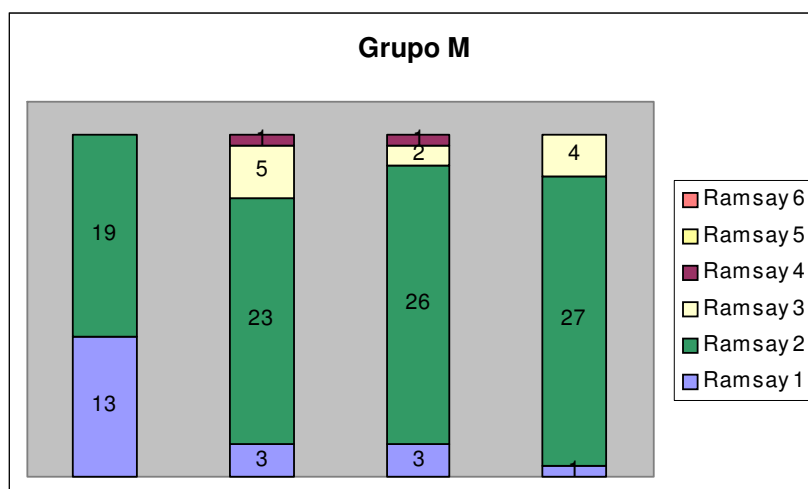
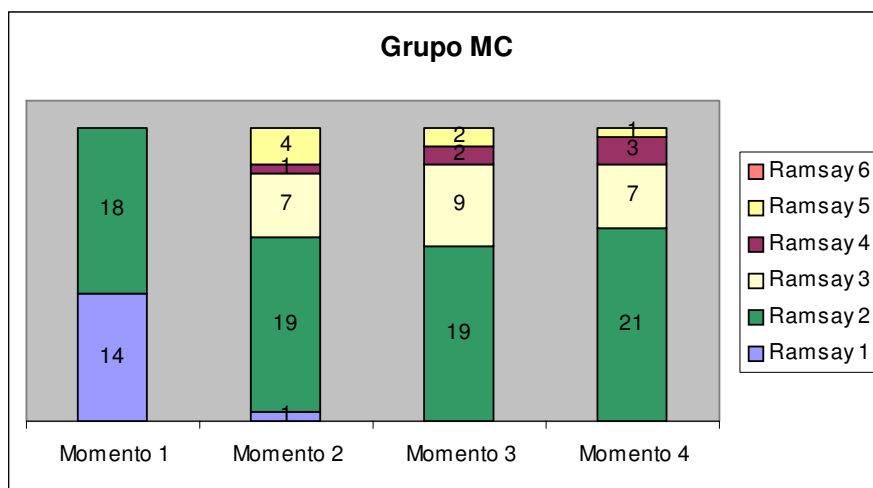


Figura 9 - Grupo M. Escorres e número de pacientes em cada momento.

Tabela 16 - Escala de Ramsay. Escorres obtidos em cada grupo, número de ocorrências e respectivas medianas. Comparação entre os momentos dentro do grupo M (teste de Friedman)

GRUPO MIDAZOLAM		
<b>Momento 1</b>	Escore 1: 13 pacientes	Mediana =2
<b>Momento 2</b>	Escore 1: 03 pacientes Escore 2: 23 pacientes Escore 3: 05 pacientes Escore 4: 01 paciente	Mediana =2
<b>Momento 3</b>	Escore 1: 03 pacientes Escore 2: 26 pacientes Escore 3: 02 pacientes Escore 4: 01 paciente	Mediana =2
<b>Momento 4</b>	Escore 1: 01 paciente Escore 2: 27 pacientes Escore 3: 04 pacientes	Mediana =2
<b><math>X^2=28,70; p&lt;0,05</math></b>		<b><math>M2=M3 (X^2=01,80; p&gt;0,10)</math></b>
<b><math>M1&lt;M2 (X^2=15,00; p&lt;0,05)</math></b>		<b><math>M2=M4 (X^2=00,50; p&gt;0,10)</math></b>
<b><math>M1&lt;M3 (X^2=11,26; p&lt;0,05)</math></b>		<b><math>M3=M4 (X^2=00,14; p&gt;0,10)</math></b>
<b><math>M1&lt;M4 (X^2=13,23; p&lt;0,05)</math></b>		<b><math>M1&lt;(M2=M3=M4)</math></b>

**Comentário geral:** houve diferença estatisticamente significativa entre o M1 e os demais. M2, M3 e M4 não diferiram estatisticamente.



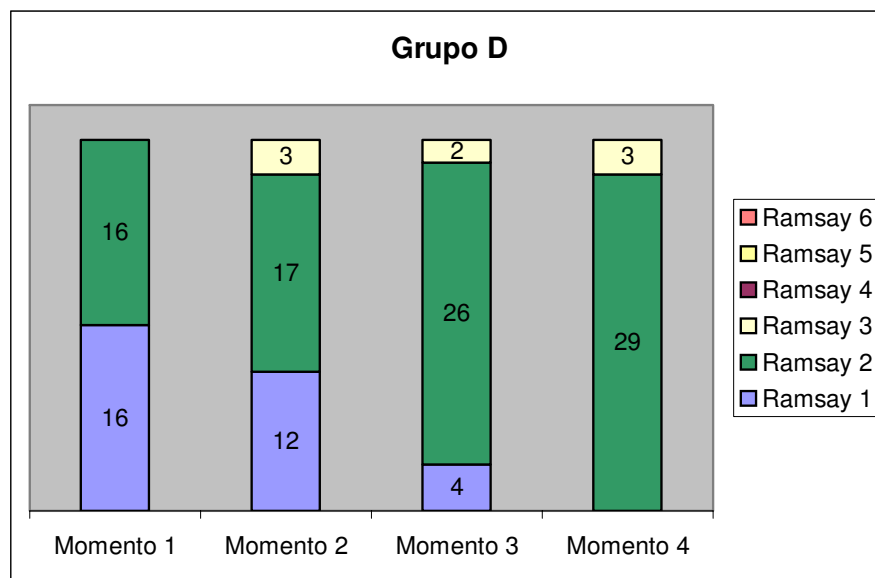
**Figura 10** - Grupo MC. Escores e número de pacientes em cada momento.

**Tabela 17** - Escala de Ramsay. Escores obtidos em cada grupo, número de ocorrências e respectivas medianas. Comparação entre os momentos dentro do grupo MC (teste de Friedman).

GRUPO MIDAZOLAM + CLONIDINA		
<b>Momento 1</b>	Escore 1: 14 pacientes	Mediana =2
	Escore 2: 18 pacientes	
<b>Momento 2</b>	Escore 1: 01 paciente	Mediana =2
	Escore 2: 19 pacientes	
	Escore 3: 07 pacientes	
	Escore 4: 01 paciente	
	Escore 5: 04 pacientes	
<b>Momento 3</b>	Escore 2: 19 pacientes	Mediana =2
	Escore 3: 09 pacientes	
	Escore 4: 02 pacientes	
	Escore 5: 02 pacientes	
<b>Momento 4</b>	Escore 2: 21 pacientes	Mediana =2
	Escore 3: 07 pacientes	
	Escore 4: 03 pacientes	
	Escore 5: 01 paciente	
<b><math>X^2=53,52; p&lt;0,05</math></b>		
M1<M2 ( $X^2=22,00; p<0,05$ )		M2=M3 ( $X^2=00,00; p>0,10$ )
M1<M3 ( $X^2=23,00; p<0,05$ )		M2=M4 ( $X^2=00,50; p>0,10$ )
M1<M4 ( $X^2=22,00; p<0,05$ )		M3=M4 ( $X^2=01,28; p>0,10$ )
		<b>M1&lt;(M2=M3=M4)</b>

**Comentário geral:** houve diferença estatisticamente significativa entre o M1 e os demais. M2, M3 e M4 não diferiram estatisticamente.



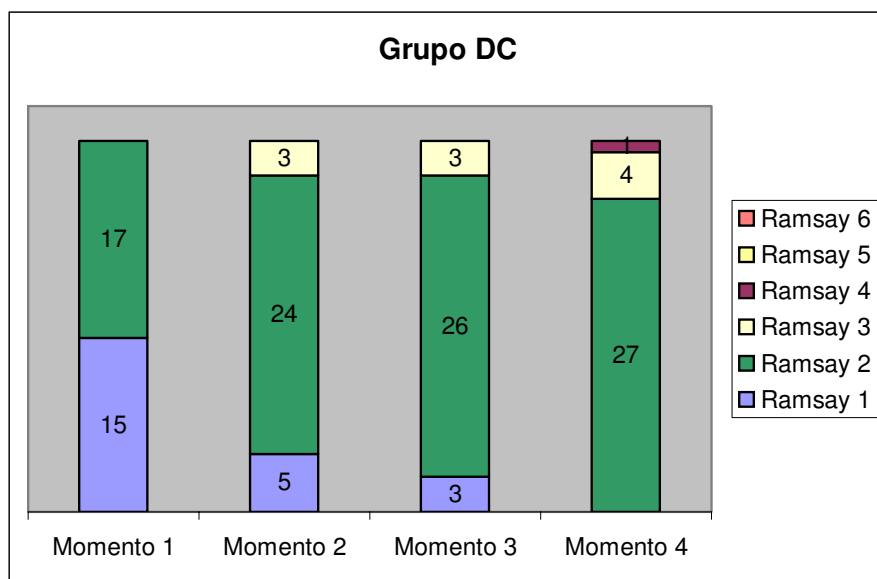


**Figura 11** - Grupo D. Escores e número de pacientes em cada momento.

**Tabela 18** -Escala de Ramsay. Escores obtidos em cada grupo, número de ocorrências e respectivas medianas. Comparação entre momentos dentro do grupo D (teste de Friedman).

GRUPO DIAZEPAM		
Momento 1	Escore 1: 16 pacientes	Mediana =2
Momento 2	Escore 1: 12 paciente	Mediana =2
	Escore 2: 17 pacientes	
Momento 3	Escore 3: 03 pacientes	Mediana =2
	Escore 1: 04 pacientes	
	Escore 2: 26 pacientes	
Momento 4	Escore 3: 02 pacientes	Mediana =2
	Escore 2: 29 pacientes	
	Escore 3: 03 pacientes	
$X^2=31,90; p<0,05$		M2<M3 ( $X^2=05,44; p<0,05$ )
M1<M2 ( $X^2=05,44; p<0,05$ )		M2<M4 ( $X^2=08,06; p<0,05$ )
M1<M3 ( $X^2=14,00; p<0,05$ )		M3=M4 ( $X^2=02,66; p>0,10$ )
M1<M4 ( $X^2=18,00; p<0,05$ )		M1<M2<(M3=M4)

**Comentário geral:** houve diferença estatisticamente significativa entre o M1, M2 e os demais grupos, exceto M3 e M4 que não diferiram estatisticamente.



**Figura 12** - Grupo DC. Escores e número de pacientes em cada momento.

**Tabela 19** -Escala de Ramsay. Escores obtidos em cada grupo, número de ocorrências e respectivas medianas. Comparação entre momentos dentro do grupo DC (teste de Friedman)

GRUPO DIAZEPAM + CLONIDINA		
<b>Momento 1</b>	Escore 1: 15 pacientes	Mediana =2
<b>Momento 2</b>	Escore 1: 05 pacientes	Mediana =2
	Escore 2: 24 pacientes	
<b>Momento 3</b>	Escore 3: 03 pacientes	Mediana =2
	Escore 2: 26 pacientes	
<b>Momento 4</b>	Escore 3: 03 pacientes	Mediana =2
	Escore 2: 27 pacientes	
	Escore 3: 04 pacientes	
	Escore 4: 01 paciente	
<b><math>X^2=32,93; p&lt;0,05</math></b>		M2=M3 ( $X^2=01,28; p>0,10$ )
M1<M2 ( $X^2=10,28; p<0,05$ )		M2<M4 ( $X^2=04,50; p<0,05$ )
M1<M3 ( $X^2=14,00; p<0,05$ )		M3=M4 ( $X^2=02,66; p>0,10$ )
M1<M4 ( $X^2=18,00; p<0,05$ )		

**Comentário geral:** houve diferença estatisticamente significativa entre M1 e os outros grupos. M2 diferiu estatisticamente de M4. M3 intermediário.

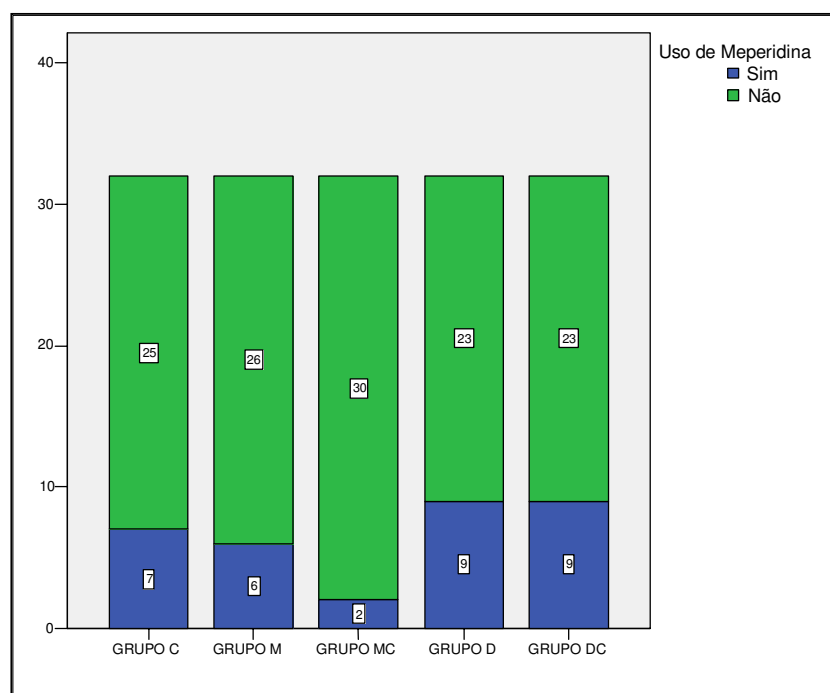
## 5.8 SATURAÇÃO PERIFÉRICA DA HEMOGLOBINA

**Tabela 20** - Saturação periférica da hemoglobina - hipótese testada, estatísticas calculadas e comentários

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIOS
1. Diferença entre grupos em cada momento	M1: F=0,98; p>0,10	M1: C=M=MC=D=DC
	M2: F=0,64; p>0,10	M2: C=M=MC=D=DC
	M3: F=1,74; p>0,10	M3: C=M=MC=D=DC
	M4: F=0,77; p>0,10	M4: C=M=MC=D=DC
2. Diferença entre momentos em cada grupo.	Grupo C: F=32,7; p.<0,05	Grupo C: M1<(M2=M3=M4)
	Grupo M: F=19,0; P<0,05	Grupo M: M1<(M2=M3=M4)
	Grupo MC: F= 12,7; p<0,50	Grupo MC: M1<(M2=M3=M4)
	Grupo D: F=15,3; p<0,05	Grupo D: M1<(M2=M3=M4)
	Grupo DC: F=30,9; p<0,05	Grupo DC: M1<(M2=M3=M4)

**Comentário geral:** houve diferença estatisticamente significativa entre o M1 e os demais momentos que por sua vez não diferiram entre si. Os grupos apresentaram perfis estatísticos similares.

### 5.9 NECESSIDADE DE SEDAÇÃO COMPLEMENTAR COM MEPERIDINA

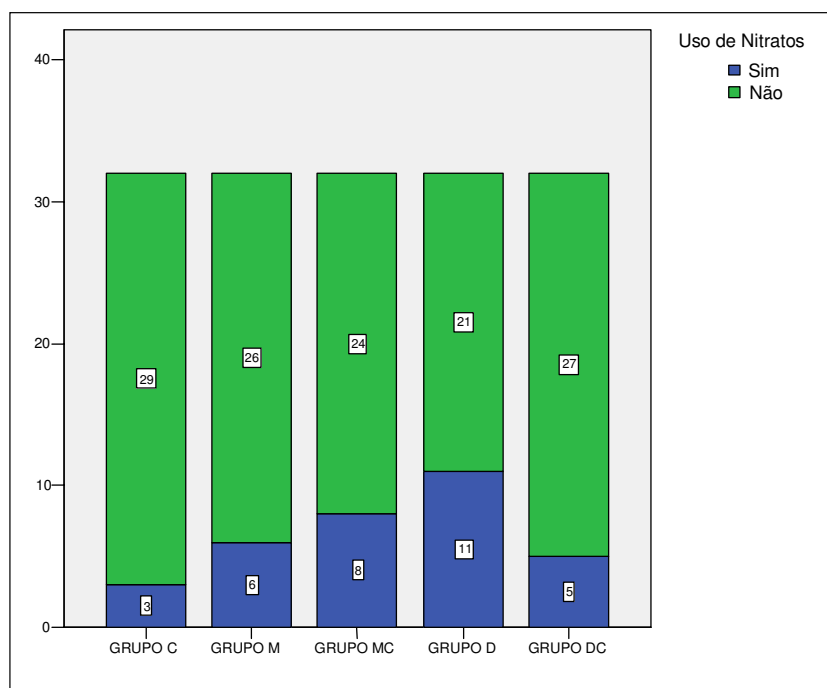


**Figura 13** - Necessidade de sedação complementar com meperidina.

Estatística:  $\chi^2 = 6,29$ ;  $p > 0,10$

**Comentário geral:** os grupos não diferiram estatisticamente.

## 5.10 NECESSIDADE DE USO DE VASODILADORES INTRACORONARIANOS

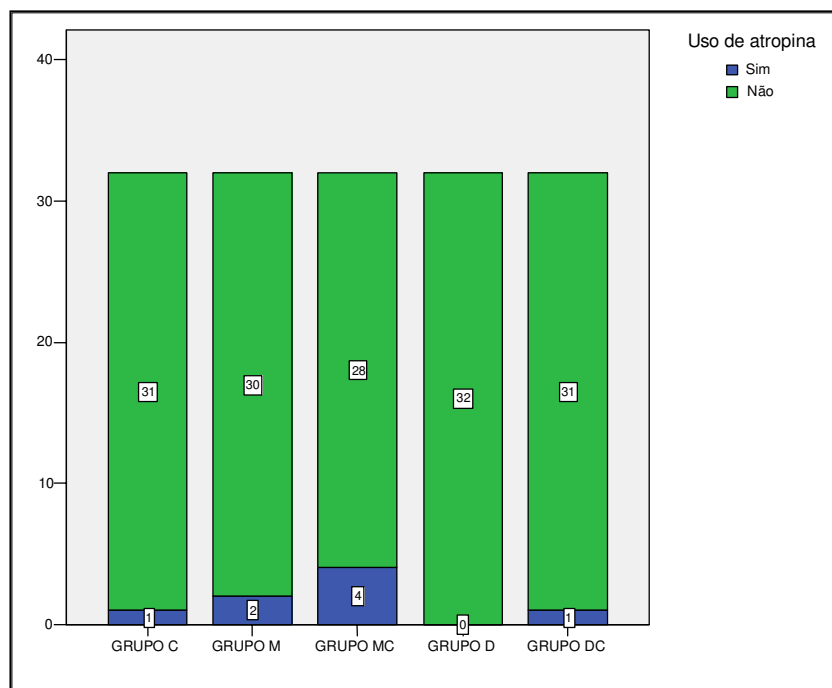


**Figura 14** - Necessidade de uso de vasodilatadores intracoronários - nitrito de isosorbídeo (monocordil<sup>®</sup>).

Estatística:  $\chi^2$ ;  $p > 0,10$

**Comentário geral:** os grupos não diferiram estatisticamente.

### 5.11 NECESSIDADE DE USO DE ATROPINA

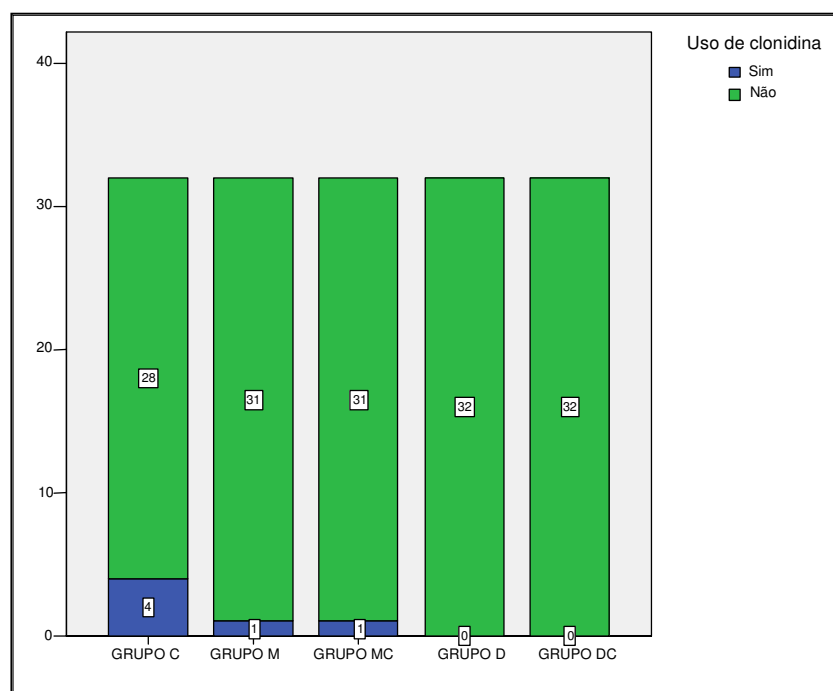


**Figura 15** - Necessidade do uso de atropina.

Estadística:  $X^2 = 6,01$ ;  $P > 0,10$

**Comentário geral:** os grupos não diferiram estatisticamente.

### 5.12 NECESSIDADE DE USO COMPLEMENTAR DE CLONIDINA

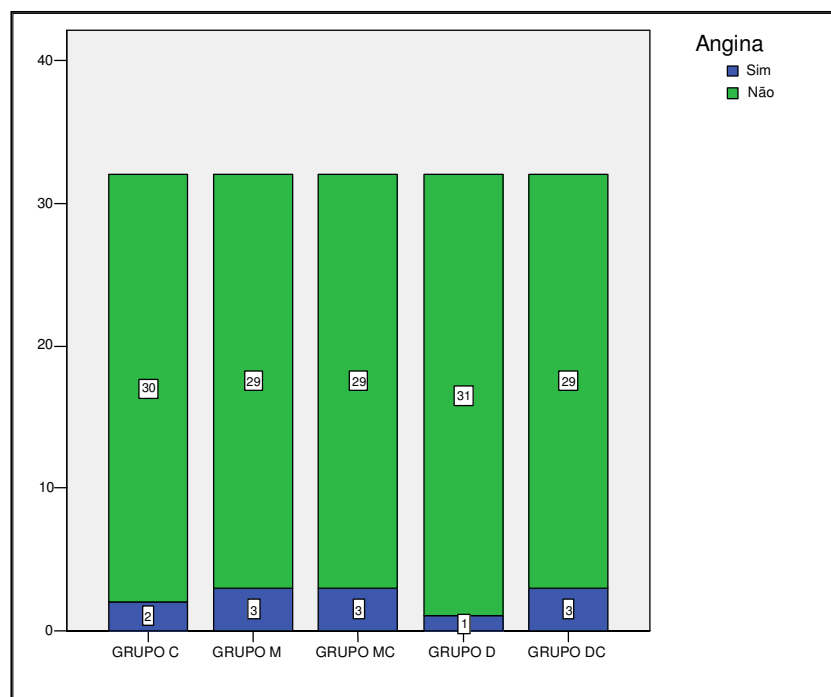


**Figura 16** - Necessidade de uso complementar de clonidina.

Estatística :  $X^2 = 9,29$ ;  $p > 0,05$

**Comentário geral:** os grupos não diferiram estatisticamente.

### 5.13 INCIDÊNCIA DA QUEIXA DE ANGINA DURANTE O PROCEDIMENTO



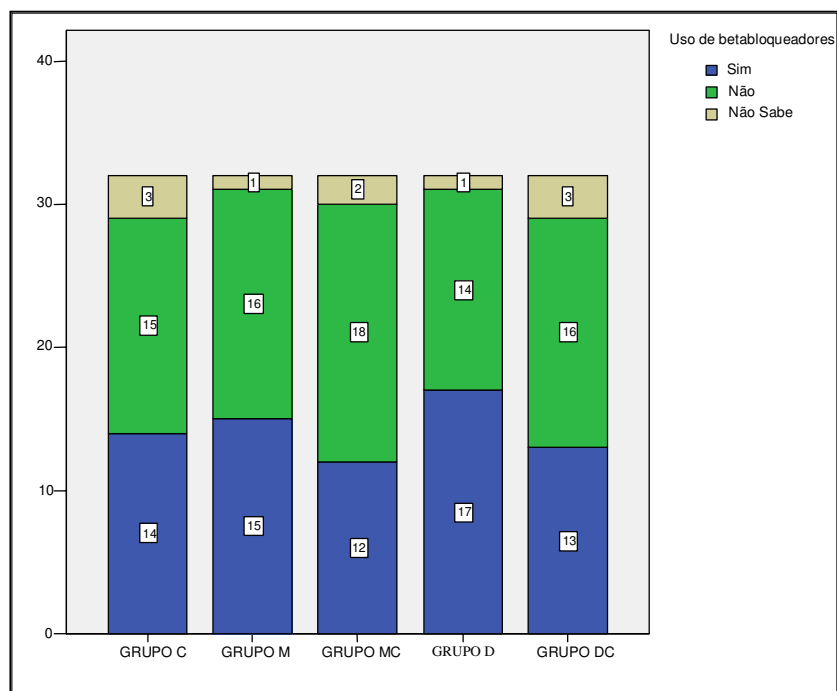
**Figura 17** - Incidência da queixa de angina.

Estatística:  $X^2 = 1,4$ ;  $p > 0,10$

**Comentário geral:** os grupos não diferiram estatisticamente.



### 5.14 PREVALÊNCIA DO USO DE BETABLOQUEADORES



**Figura 18** - Prevalência do uso de betabloqueadores.

Estatística:  $X^2 = 0,68$ ;  $p > 0,10$

**Comentário geral:** os grupos não diferiram estatisticamente.

## **6 DISCUSSÃO**

---

### **6.1 DISCUSSÃO DA METODOLOGIA**

#### **6.1.1 A cineangiocoronariografia**

A escolha da cineangiocoronariografia como modelo para realização deste trabalho deveu-se, em primeiro lugar, ao fato de os estudos sobre sedação neste procedimento serem muito escassos, bem como os pacientes que realizam este procedimento possuírem baixa reserva cardiovascular e elevado risco de complicações coronarianas (Chassot et al., 2002; Nascimento et al., 2006).

A utilização de fármacos, que diminuem os riscos de complicações isquêmicas e proporcionam sedação, pode ser benéfica a esta população. Este fato foi demonstrado por alguns autores, cujos pacientes foram submetidos à sedação e quando comparados aos que não foram sedados apresentaram menor incidência de alterações hemodinâmicas durante o procedimento, o que representa um grande benefício para esses pacientes (Nascimento et al., 2006; Wallace, 2006).

Outro aspecto importante é que se pode extrapolar, os resultados da técnica de sedação, destes pacientes que são graves, para outros

---

procedimentos invasivos, ou mesmo, para a realização de sedação com segurança em procedimentos cirúrgicos.

### 6.1.2 Duração dos momentos

O momento um foi considerado o controle antes do início do exame e o momento dois cinco minutos após o início do exame, o momento três foi considerado a metade da duração do procedimento.

Como cada exame foi realizado em tempo variável e avaliaram-se os dados a cada 5 minutos, optou-se por considerar o evento que fosse intermediário. Estabeleceu-se como critério a metade da duração do procedimento, pois, normalmente este exame é realizado em aproximadamente 30 minutos. Levando-se em consideração este aspecto, provavelmente o momento M3 aconteceria aos 15 minutos, o que foi confirmado com os resultados encontrados. Portanto, o M3 deveria ser suficiente para contemplar os eventos intermediários que porventura acontecessem durante o procedimento. Como o M3 era determinado por um valor numérico obteve-se a média deste valor, e após análise estatística observou-se média e desvio padrão de  $13,69 \pm 5,64$  e os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes quando comparados entre si (Tabela 3).

O momento quatro foi considerado como o momento final do procedimento apresentando tempo médio de  $25,24 \pm 11,13$  minutos, sem que houvesse diferença com significância estatística entre os grupos (Tabela 4).

---

Como o tempo total foi  $25,24 \pm 11,13$  minutos, quatro avaliações pontuais foram suficientes para contemplar a maior parte das alterações que aconteceram.

## **6.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

Após análise estatística observou-se que com relação aos atributos antropométricos e ao sexo, não houve diferença com significância estatística, tendo os grupos distribuição normal e equivalente com relação a estes dados (Tabelas 1 e 2).

### **6.2.1 Medicamentos e dosagens**

Wijesundera et al., 2003, após realização de meta-análise sobre o assunto, concluíram que os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, reduziram a mortalidade e a isquemia miocárdica, significativamente, em cirurgia cardíaca e vascular.

Nascimento et al., 2006, demonstraram o benefício da clonidina nos pacientes submetidos à cineangiocoronariografia comparando um grupo controle sem sedação com os pacientes sedados com clonidina que tiveram menor variação da pressão arterial e da frequência cardíaca. Wallace et al., 2004, observaram a diminuição da morbidade e da mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca que faziam uso de clonidina por via oral, como medicação pré-anestésica.

A clonidina, há alguns anos, vem sendo utilizada em anestesiologia e o seu emprego diminui o consumo e potencializa a ação de outros anestésicos. Pelo fato de promover estabilidade cardiovascular importante para o paciente com doença coronariana, é uma opção para promover sedação ou potencializar os anestésicos utilizados (Talke, 2000; Wallace, 2006).

O midazolam e o diazepam são benzodiazepínicos muito conhecidos e exaustivamente utilizados tanto em sedação quanto em anestesia geral. Existem inúmeras vantagens na sua utilização e podem trazer benefícios aos pacientes com reserva cardiovascular limítrofe (Kobayashi et al., 1998; Shafer et al., 1998; Young et al., 2000; Brown et al., 2005; Juan-Fita et al., 2006).

As dosagens utilizadas de clonidina  $0,5\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , do midazolam  $40\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  e do diazepam  $40\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  estão descritas na literatura (Shafer et al., 1998; Taittonen et al., 1998; Zomorodi et al., 1988; Young et al., 2000; Epstein, 2003; Brown et al., 2005; Juan-Fita et al., 2006; Nascimento et al., 2006; Lee et al., 2007).

Entretanto, particularmente a dose da clonidina utilizada neste trabalho é menor do que as doses descritas na maioria das pesquisas encontradas na literatura. Assim sendo, pôde-se testar sua efetividade do ponto de vista dos efeitos clínicos (sedação e estabilidade hemodinâmica) nessa dose e compará-la aos benzodiazepínicos que foram administrados nos outros grupos (Mantz, 2000; Quintim & Ghignone, 2000; Talke, 2000; Stevens et al., 2003; Juan-Fita et al., 2006; Nascimento et al., 2006).

A comparação da clonidina com o diazepam e o midazolam e também a associação destes fármacos, ainda não foi descrita na sedação para a realização de cineangiocoronariografias.

### **6.2.2 Efeitos Cardiovasculares**

A proteção do sistema cardiovascular é muito importante na cineangiocoronariografia, pois normalmente estes pacientes têm suspeita de insuficiência coronariana e qualquer situação que desencadeie taquicardia, hipertensão ou hipotensão pode ser deletéria (Mantz, 2000; Quintin & Ghignone, 2000; Wallace et al., 2004). Por este motivo, a utilização de fármacos que amenizem estes efeitos é muito desejável (Motsch, 2000; Wallace, 2006).

Sabendo-se destes possíveis benefícios dos agentes agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, o presente estudo avaliou a clonidina, para promover a estabilização hemodinâmica, descrita na literatura, nos pacientes submetidos à cineangiocoronariografia comparando-a com os benzodiazepínicos e suas associações (Kanh et al., 1999; Motsch, 2000; Quintin & Ghignone, 2000; Wijesundera et al., 2003; Nascimento et al., 2006).

Com relação ao midazolam, pretendeu-se avaliar se a sua utilização é adequada para este procedimento, pois o mesmo diminui a atividade simpática (Kobayashi et al., 1998; Mantz, 2000). Está descrita na literatura vasta experiência com este fármaco, em anestesiologia, em terapia intensiva e em sedação para procedimentos realizados por médicos não anestesiológicos,

com resultados satisfatórios (Taittonen et al., 1998; Young et al., 2000; Epstein, 2003).

O diazepam também é fármaco muito conhecido e está descrito o seu emprego para promover sedação em muitos procedimentos e considera-se que interfira pouco com a função cardiovascular (Young et al., 2000; Brown et al., 2005, Juan-Fita et al., 2006).

Em vista deste aspecto, avaliaram-se os efeitos farmacodinâmicos nos diferentes grupos estudados por meio da análise da frequência cardíaca, pressão arterial invasiva sistólica e diastólica.

### **6.2.3 Frequência cardíaca**

A clonidina provoca diminuição gradual e dosedependente da frequência cardíaca (FC). Este efeito é notado minutos após a sua administração e com pico de ação entre 10 e 60 minutos. Essa redução da FC é causada pela diminuição do tônus do sistema nervoso simpático e a magnitude da alteração depende do tônus simpático e da FC basal de cada indivíduo (Karhuvaara et al., 1991; Nascimento et al., 2006).

Pelo fato da clonidina atenuar o aumento da FC durante o estresse no período perioperatório, ela ameniza a taquicardia diminuindo o risco de isquemia dos pacientes coronarianos (Nascimento et al., 2006; Wallace, 2006).

A rápida administração da clonidina pode também reduzir a FC por outros mecanismos. Se ela for injetada rapidamente pela via intravenosa, a alta

concentração plasmática do fármaco estimula receptores alfa-2 da musculatura lisa vascular periférica, causando aumento da pressão arterial e bradicardia reflexa. Estes efeitos podem ser evitados pela administração lenta do medicamento (Talke, 2000).

Os efeitos adversos dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos sobre a FC são uma extensão de suas vantagens. Porém, esses efeitos são rapidamente corrigidos, por exemplo, a bradicardia responde à atropina, as pausas sinusais se resolvem espontaneamente ou também podem ser tratadas com a atropina. É de se supor que os melhores candidatos ao uso de clonidina são os pacientes que têm aumento do tônus simpático (Talke, 2000; Wallace et al., 2006).

Após análise estatística dos valores da FC, esta se manteve estável nos grupos que utilizaram clonidina (C, MC e DC) e não se observou diferença com significância estatística entre os momentos estudados (Figura 1, Tabelas 5 e 6).

Estes dados corroboram os estudos que afirmam o papel benéfico da clonidina em promover estabilidade cardiovascular (Kanh et al., 1999; Wijesundera et al., 2003; Wallace, 2006), e é interessante notar que o grupo MC onde se associou a clonidina ao midazolam manteve um padrão de estabilidade diferente de quando o fármaco foi utilizado isoladamente. Poderia ser aventada a hipótese de que esta associação trouxesse uma diminuição mais acentuada da FC quando comparado com a frequência cardíaca basal dos pacientes. Entretanto, este fato não foi observado quando comparou-se o



grupo MC com o grupo M onde se utilizou unicamente o midazolam (Figura 1, Tabelas 5 e 6).

O grupo M apresentou a maior diferença das médias entre o momento controle e o momento dois. Posteriormente observou-se uma elevação dos valores da FC, principalmente no momento quatro, cuja média tornou-se maior que no momento um (controle), porém sem significância estatística, quando comparado com os demais grupos. As maiores variações da FC ocorreram neste grupo (Figura 1, Tabelas 5 e 6), o que é indesejável para a população estudada.

No grupo C, houve diminuição inicial da FC, no momento dois, mas nos momentos posteriores, observou-se elevação da mesma, sendo mais acentuada no momento quatro. Essas variações da FC não apresentaram significância estatística e foram menores do que as que aconteceram nos pacientes onde se utilizou o midazolam (Figura 1, Tabelas 5 e 6).

Nos grupos nos quais se administrou o diazepam, observou-se que quando se associava a clonidina houve menor variação das médias da FC. Estes resultados foram diferentes nos grupos nos quais se utilizou o midazolam, que mesmo quando associado à clonidina, não apresentou o mesmo comportamento quanto à FC. Com relação aos valores das médias da FC os resultados encontrados no grupo D foram semelhantes aos encontrado no grupo C (Figura 1, Tabelas 5 e 6).

É importante ressaltar que, apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos, os resultados observados para

este parâmetro foram muito sugestivos para avaliarmos as influências dos fármacos sobre a FC.

Quando se analisou os valores da FC em relação aos momentos do estudo dentro de cada grupo observou-se que os resultados foram diferentes. A variação da FC no grupo M foi estatisticamente significativa (Figura 1, Tabelas 5 e 6). Notou-se, neste grupo, que os valores da FC nos momentos M1 e M4, foram muito superiores a M2 e M3, apresentando a maior variação da FC dentre os grupos estudados.

Esta labilidade da FC deve ser evitada para o paciente coronariano, pois a elevação abrupta da FC pode ser traduzida como aumento rápido no consumo de oxigênio, que é inadequado nestes pacientes, podendo desencadear abrupta e inesperada descompensação (Wallace, 2006).

Nos demais grupos, a análise da FC ao longo dos momentos não apresentou diferenças estatísticas (Figura 1, tabelas 5 e 6).

A clonidina mostrou-se útil para evitar os aumentos indesejáveis da frequência cardíaca. A ação bradicardizante da clonidina tem início imediatamente após sua administração e é variável dependendo da via de administração escolhida (Talke, 2000). Este efeito foi observado no presente trabalho mesmo com as doses utilizadas, que estão abaixo dos valores descritos na maioria dos estudos apresentados sobre o fármaco.

O midazolam tem sido reportado como um fármaco que pode deprimir a atividade simpática (Kobayashi et al., 1998; Mantz, 2000). Isto foi observado nesta pesquisa e, inclusive, no grupo M, onde se utilizou o midazolam

isoladamente, houve grande variação da FC após 5 minutos da administração do fármaco com posterior elevação da mesma (Figura 1, Tabelas 5 e 6).

No entanto, quando o midazolam foi administrado associado à clonidina a diminuição da FC, após cinco minutos, foi menor e não aconteceu a elevação posterior da mesma como foi observado no grupo que utilizou o fármaco isoladamente.

Esta situação sugere a possibilidade de que a interação clonidina-midazolam pode ser benéfica para o paciente coronariano, já que o resultado observado neste estudo foi de diminuição e estabilização da FC. Existem autores que têm descrito esta interação com a dexmedetomidina, permitindo a diminuição do consumo de benzodiazepínicos em terapia intensiva (Quintin & Ghignone, 2000).

Um outro atributo, que é importante para a avaliação da FC, é a necessidade de utilização de atropina pelos pacientes. Esta informação mostra o número de pacientes que apresentaram bradicardia com necessidade de tratamento. Entretanto, observou-se que não houve diferença com significância estatística relacionada a isso, e o grupo que mais utilizou este recurso foi o MC no qual 4 pacientes necessitaram de tratamento com atropina (Figura 15).

#### **6.2.4 Pressão arterial sistólica**

Após análise estatística dos valores referentes à pressão arterial sistólica (PAS), observou-se que no momento um, as médias de todos os

grupos foram semelhantes. Este aspecto valida a homogeneidade dos grupos, ou seja, neste momento os grupos não diferiram estatisticamente entre si (Figura 2, Tabelas 7 e 8).

No momento dois observou-se diminuição da PAS em todos os grupos sendo esta alteração mais acentuada naqueles grupos nos quais se utilizou o midazolam (M e MC). Os valores observados nos grupos D e M, neste momento, apresentaram diferença com significância estatística, sendo maiores no grupo D.

Os demais grupos não apresentaram diferença estatística quando seus valores foram submetidos à avaliação estatística (Figura 2, Tabelas 7 e 8).

Este fato sugere que a clonidina, provavelmente, potencializa precocemente, com 5 minutos, diminuição da PAS mediada pelo midazolam. Esta interação também foi observada com o diazepam. Quando se comparam os grupos D e DC nota-se que esta redução da PAS foi mais acentuada quando houve associação com a clonidina.

É importante ressaltar que este efeito é muito precoce, sendo observado dentro de 5 minutos, e que a associação dos fármacos (midazolam ou diazepam com a clonidina) não só potencializa os efeitos dos benzodiazepínicos sobre a PAS como os torna mais precoces (Figura 2, Tabelas 7 e 8).

No momento três, observa-se tendência à redução da PAS, em todos os grupos exceto no grupo MC. A associação do midazolam com a clonidina, após 15 minutos, não manteve o efeito depressor sobre a PAS. Os valores

observados nos grupos D e M diferiram estatisticamente entre si, o que corrobora o efeito do midazolam sobre a PAS e demonstra tendência à menor redução da PAS determinada pelo diazepam (Figura 2, Tabelas 7 e 8).

No momento quatro, os grupos C, M, D e CM apresentaram tendência à estabilização dos valores da PAS como já tinha ocorrido com o grupo MC no momento três. Neste momento, o único grupo que continuou a apresentar tendência de diminuição da PAS foi o que utilizou diazepam. Embora, neste momento, em valores absolutos, este grupo tenha apresentado a maior média, ou seja, apesar da tendência de diminuição da PAS esta alteração foi muito menor que nos demais grupos (Figura 2, Tabelas 7 e 8).

Quando foi avaliada a evolução da PAS nos momentos estudados dentro dos grupos, notou-se que, em todos os grupos, o momento um apresentou valores com diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ) em relação aos demais momentos. No entanto, os momentos dois, três e quatro não diferiram nos grupos estudados do ponto de vista estatístico (Figura 2, Tabelas 7 e 8).

Os grupos, nos quais se utilizou o midazolam, apresentaram uma diminuição apreciável da pressão arterial sistólica nos momentos dois e três. Esta diminuição é compatível com a literatura, na qual é descrito este papel hipotensor e inibidor da atividade simpática do midazolam (Marty et al., 1986; Kobayashi et al., 1998; Matson et al., 1988). Este efeito hipotensor também foi mostrado por Young et al., 2000, em pacientes críticos.

No entanto, o grupo, no qual o midazolam foi administrado isoladamente, apresentou tendência à elevação da PAS no momento quatro, apesar desta alteração não apresentar significância estatística. Este fato não ocorreu quando o fármaco foi associado à clonidina (MC), pois não houve elevação posterior da PAS demonstrando um possível efeito da clonidina na estabilização deste parâmetro. Isto faz dessa associação, opção aceitável para os doentes com reserva cardiovascular comprometida, pois é benéfica a manutenção de níveis pressóricos controlados evitando maiores riscos de complicações cardiovasculares (Kanh et al., 1999; Quintin & Ghignone, 2000; Wijesundera et al., 2003).

O grupo no qual se utilizou clonidina isoladamente não apresentou uma diminuição tão brusca da PAS no momento dois, e nem ocorreram alterações posteriores com significância estatística, sendo muito desejável para o paciente com doença coronariana como os incluídos nesta pesquisa (Mantz, 2000; Quintin & Ghignone, 2000; Wallace 2006).

Estes resultados atribuídos à clonidina denotam ações no aparelho cardiovascular que favorecem à estabilização. Os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos têm efeito bifásico e dose-dependente sobre a pressão arterial. Em baixas doses (isto é, 1-3  $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) a pressão arterial diminui; em doses moderadas, mantém o valor basal e, em altas doses (isto é, igual ou superior a 10  $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) acontece elevação da pressão arterial acima da linha de base. As mudanças na pressão arterial são resultados de dois efeitos alfa-2 distintos: a simpatólise

e a vasoconstrição, sendo o seu aumento a somatória destes dois efeitos (Talke, 2000).

Com o incremento da dose, o efeito simpático central passa a ser mais pronunciado, sendo que até a mensuração da concentração plasmática de catecolaminas situa-se abaixo do limite de quantificação. Após alguns minutos da administração do fármaco a pressão sanguínea diminui e a redução máxima é encontrada entre 10 e 60 minutos (Ghignone et al., 1987).

Simultaneamente aos efeitos simpáticos, os agonistas alfa-2 circulantes estimulam a musculatura vascular periférica desencadeando vasoconstrição e com conseqüente aumento imediato da pressão arterial sistêmica (Talke, 2000). Uma elevação persistente da pressão sanguínea ocorre somente com a administração de dose que determine elevada concentração plasmática do fármaco (Quintin et al., 1990).

Em doses baixas a vasoconstrição é observada quando o fármaco é administrado rapidamente pela via intravenosa provocando elevação transitória da concentração plasmática e, desta forma, um rápido e fugaz aumento da pressão arterial. Deve-se, portanto, evitar a administração rápida do fármaco ou optar por outras vias de administração, como a oral ou a intramuscular (Talke, 2000).

Da mesma forma que acontece com a frequência cardíaca, os efeitos do fármaco na pressão arterial são dependentes do tônus simpático individual (Talke, 2000). Assim, pode provocar hipotensão, que responde à administração de efedrina e de fenilefrina, e também apresentar hipertensão, que é

autolimitada, e pode ser prevenida com a administração lenta pela via intravenosa ou administração do fármaco por outras vias (Nishishikawa et al., 1991).

Outro aspecto a ser ressaltado é que não houve diferença entre os grupos na necessidade de uso de clonidina como anti-hipertensivo. A Observação deste fato demonstra que não houve incidência acentuada de hipertensão durante a realização do procedimento nos pacientes estudados (Figura 16).

#### **6.2.5 Pressão arterial diastólica**

Após a análise estatística dos valores referentes à pressão arterial diastólica (PAD), observou-se que o momento um confirmou a homogeneidade das amostras, pois não houve diferença estatística entre os grupos (Figura 3, Tabelas 9 e 10).

No momento dois as maiores diferenças só ocorreram entre o grupo MC e D, ou seja, a associação midazolam e clonidina determinou a maior diminuição da PAD, enquanto o grupo D manteve os valores mais elevados e estas diferenças apresentaram significância estatística. Os grupos C, M e DC exibiram comportamento intermediário não apresentando diferenças estatisticamente significantes quando todos os grupos foram analisados e comparados entre si (Figura 3, Tabelas 9 e 10).



Nos momentos três e quatro manteve-se o mesmo padrão encontrado para o momento dois, isto é, os valores observados para o grupo D diferenciaram-se estatisticamente do grupo MC que apresentaram as menores médias da PAD de todos os grupos. Os valores observados nos demais grupos mantiveram-se sem diferença estatística (Figura 3, Tabelas 9 e 10).

Com relação à análise dos valores da PAD nos grupos C, MC e DC, portanto, aqueles nos quais se utilizou clonidina, apresentaram um perfil semelhante quanto ao comportamento da PAD. O momento um diferiu estatisticamente dos demais momentos e estes não diferiram entre si. É importante ressaltar que nos grupos onde se associou benzodiazepínicos com a clonidina a diminuição dos valores da PAD foi mais acentuada. Nos pacientes estudados existe a grande preocupação em relação ao consumo de oxigênio pelo miocárdio e, assim, questiona-se se esta diminuição da PAD levaria a um maior risco de alteração da perfusão do miocárdio (Figura 3, Tabelas 9 e 10).

Nos grupos nos quais se administrou benzodiazepínicos, particularmente o grupo M, os valores observados nos momentos estudados apresentaram, progressivamente, diminuição dos mesmos, com significância estatística. Exceto no momento quatro que, quando comparado a M2 e M3, estes valores não diferiram estatisticamente, por terem apresentado valor intermediário (Figura 3, Tabelas 9 e 10).

O grupo D, no qual se empregou o diazepam, apresentou diminuição gradual e progressiva da PAD na observação dos momentos. Este resultado corrobora os efeitos benéficos do diazepam proporcionando estabilidade

cardiovascular. O momento um diferiu estatisticamente dos momentos três e quatro, mas não diferiu do momento dois. Já o momento dois não diferiu estatisticamente de nenhum dos momentos estudados, apresentando valor intermediário. Portanto, observou-se que este grupo apresentou diminuição gradual e progressiva da PAD que é menos lesiva do que uma diminuição rápida e mais intensa no paciente que apresenta reserva coronariana reduzida (Figura 3, Tabelas 9 e 10).

Quando se estuda a circulação coronariana, a PAD é fator que contribui para a manutenção da perfusão miocárdica, que ocorre principalmente durante a diástole, particularmente no ventrículo esquerdo, portanto, quanto mais estável este parâmetro melhores resultados são obtidos para pacientes coronarianos (Berne & Levi, 1996).

A função dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos na atenuação da resposta simpática é importante, pois ela é um dos determinantes do aumento do consumo metabólico pelo miocárdio (Mantz, 2000).

A eficiência dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos em bloquear o sistema nervoso simpático e diminuir a frequência cardíaca é muito importante, pois mesmo diminuindo a PAD, o trabalho do miocárdio também diminui e isso pode contribuir para a prevenção da isquemia miocárdica, particularmente na população que foi estudada (Mantz, 2000).

### **6.2.6 Sedação**

O que se deseja na sedação para cineangiocoronariografia é um paciente que se encontre entre o escore dois e três da escala de Ramsay (Ramsay et al., 1974), ou seja, paciente cooperativo orientado e tranqüilo (escore dois) ou paciente que responda ao comando verbal (escore três). A participação do paciente é importante, pois pode otimizar o desempenho do hemodinamicista durante o procedimento, ajudando na modificação do posicionamento, no controle da respiração e, até mesmo, no diagnóstico de angina ou de eventos adversos durante o exame.

Por outro lado o paciente não deve ficar em estado de alerta total, pois o sistema nervoso simpático pode atuar, determinando taquicardia e hipertensão, que não são desejados no paciente com reserva coronariana diminuída (Mantz J, 2000; Wijesundera et al., 2003).

Deste modo, não é conveniente que os pacientes alcancem escores de sedação, acima ou iguais a quatro, nos quais eles não respondem aos comandos verbais e não poderão cooperar no procedimento. Também não se deseja que permaneçam no escore um, com ansiedade ou agitação com predisposição para maiores riscos de complicações cardiovasculares (Mantz, 2000).

A análise estatística dos resultados obtidos nesta pesquisa demonstrou que o momento um validou, mais uma vez, a homogeneidade dos grupos, pois estes não diferiram estatisticamente entre si (Figura 4, Tabela 11).

A análise dos valores obtidos no momento dois comprovou que o midazolam determinou efeito sedativo mais intenso que o diazepam e a clonidina. Quando o midazolam foi administrado associado à clonidina, com 5 minutos, observou-se potencialização do efeito sedativo, comprovado, pelos maiores escores de sedação encontrados que diferiram estatisticamente em todos os outros grupos estudados (Figura 5, Tabela 12).

No momento três, com aproximadamente 15 minutos, o grupo MC continuou a apresentar escores de sedação mais elevados e com diferença estatisticamente significativa. Os demais grupos, nesse momento, apresentaram escores que na análise de Kruskal-Wallis não diferiram estatisticamente. Estes resultados podem traduzir que, a clonidina, além de potencializar o efeito sedativo do midazolam, também aumenta o tempo de sedação desencadeada pelo mesmo (Figura 6, Tabela 13).

É interessante notar que o efeito de potencializar benzodiazepínicos é mais evidente para o midazolam do que para o diazepam. Observou-se que, neste momento o grupo DC comportou-se como se não houvesse nenhum efeito da associação com a clonidina (Figura 6, Tabela 13).

No momento quatro, após 25 minutos, o grupo MC manteve os maiores escores de sedação. Entretanto, do ponto de vista estatístico ele não diferiu do grupo DC. Isto suscita a possibilidade de que, neste momento, tenha ocorrido potencialização da sedação com a associação do diazepam com a clonidina e justifique os escores de sedação mais elevados (Figura 7, Tabela 14).

O grupo DC não diferiu estatisticamente dos grupos M e D, no entanto, diferiu do grupo C (Figura 7 e Tabela 14). Os grupos M, C e D, quando comparados entre si no momento quatro, não diferiram estatisticamente (Figura 7, Tabela 14).

Se observarmos a evolução dos quatro momentos, o grupo clonidina e o grupo diazepam mantiveram comportamento estatístico semelhante no que se refere à sedação. Isto sugere que o efeito sedativo da clonidina é semelhante ao do diazepam nas dosagens que foram utilizadas nesta pesquisa.

Quando foram analisados os grupos na evolução dos momentos, observaram-se aspectos relevantes. O grupo C, por exemplo, apresentou aumento progressivo dos escores de sedação, sendo as diferenças mais importantes entre os momentos dois e três, ou seja,  $(M1=M2) < (M3=M4)$ . Estes resultados confirmam os encontrados na literatura que sugerem que o efeito sedativo da clonidina inicia-se entre 10 e 15 minutos quando utilizada pela via venosa (Karhuvaara et al, 1991) (Figura 8, Tabela 15).

No grupo midazolam observou-se que com 5 minutos (M2) já estava presente o efeito sedativo, determinado por escores com diferença estatisticamente significativa, que se manteve nos demais momentos  $M1 < (M2=M3=M4)$  (Figura 9, Tabela 16).

No grupo MC no qual houve associação da clonidina com o midazolam, o efeito sedativo foi observado com 5 minutos (M2), e manteve-se nos demais momentos  $[M1 < (M2=M3=M4)]$ , comportamento este semelhante ao do grupo M (Figura 10, Tabela 17).

No grupo D, observou-se, um aumento gradual e progressivo dos escores de sedação. Em M1 os pacientes apresentaram escores de sedação menores que M2, que por sua vez foram menores que em M3 e, este foi estatisticamente semelhante a M4. Houve diferença estatística entre os valores observados nos primeiros momentos o que confirma o efeito do fármaco em produzir sedação progressiva entre 5 minutos (M2) e 15 minutos (M3). No entanto, a evolução deste efeito não foi observada em M4, que aconteceu com aproximadamente 25 minutos (Figura 11, Tabela 18).

No grupo DC, observou-se elevação mais intensa dos escores de sedação no M2, quando se compararam os dois fármacos isoladamente. Isto se tornou relevante, pois na comparação dos momentos posteriores, houve tendência de elevação dos escores de sedação. Clinicamente, observaram-se escores mais elevados no momento dois, que traduziram, neste momento, uma possível potencialização da clonidina, entretanto não se observou diferença estatística quando comparado ao momento três. O efeito sedativo acentuou-se no momento quatro apresentando escores foram mais elevados, com diferença estatística quando comparado com o momento dois, mas sem diferença estatística, quando comparado com o momento três (Figura 12, Tabela 19).

O grupo MC, no qual se associou clonidina e midazolam, exibiu os escores mais elevados que indicaram maior profundidade na sedação, ou seja, foram os pacientes que se apresentaram com sedação mais profunda. Estes resultados não foram adequados, pois os pacientes perderam a capacidade de participação e colaboração durante o exame.

O grupo M também apresentou escores de sedação elevados. No entanto, não tão intensos quanto os escores encontrados nos pacientes do grupo MC, estando a maioria deles entre os escores dois e três.

Os grupos C, D e DC apresentaram comportamento semelhante, ou seja, até o momento três os grupos não apresentavam diferença estatística com relação aos escores de sedação. Estes resultados são compatíveis com as características farmacocinéticas dos fármacos (Figura 12, Tabela 19).

Por questões éticas, era necessário haver uma opção de sedação para os pacientes que se mantivessem ansiosos durante o procedimento. Por isso, optou-se pela meperidina (Figura 13), que é um medicamento muito utilizado para sedação em diversos procedimentos e representou, ao mesmo tempo, um parâmetro de avaliação da qualidade da sedação, pois, se os pacientes de determinado grupo consumissem muito este medicamento seria um indicador de sedação insatisfatória (Takada, 2002; Marriot et al., 2004).

A meperidina pode apresentar efeito disfórico, que traz sensação de bem-estar, podendo ser benéfico para o paciente em questão. Em altas doses podem ocorrer taquicardia e depressão cardiovascular, entretanto, em doses maiores que as utilizadas na presente pesquisa. Outra questão é o risco de vício pela meperidina que é descrito na literatura, porém houve o cuidado de não vincular a nomenclatura do fármaco utilizado na pesquisa para evitar sugestões (Bailey et al., 2000).

Apesar de não ter havido diferença estatística com relação ao uso da meperidina, o consumo deste medicamento traduziu a qualidade do efeito

sedativo que foi analisado previamente, ressaltando apenas que o grupo MC foi o que menos utilizou este fármaco, ou seja, foi o grupo com escores de sedação mais elevados (Figura 13).

A sedação em todos os grupos em nenhum momento foi responsável por diminuição da saturação periférica. Provavelmente, isto ocorreu devido ao uso de oxigênio por cateter nasal em todos os pacientes e por não ter ocorrido alteração significativa na função respiratória (Tabela 20).

### **6.2.7 Incidência da queixa de angina e uso de vasodilatadores intracoronarianos durante o procedimento**

A incidência de angina não diferiu estatisticamente entre os diversos grupos estudados (Figura 17), no entanto a utilização de nitrato de isosorbitol (Monocordil<sup>R</sup>) foi diferente entre os grupos (Figura 14). Este vasodilatador intracoronariano é normalmente utilizado quando ocorre o vasoespasma durante a cineangiocoronariografia e, apesar de não se observar diferença com significância estatística, o grupo no qual houve maior utilização foi o D, seguido do grupo MC (Figura 14).

### **6.2.8 Prevalência do uso de betabloqueadores**

Não se observou diferença estatisticamente significante quanto ao uso de betabloqueadores antes da realização do exame, o que confirma mais uma



vez a homogeneidade da amostra estudada. Particularmente, foi observado este dado, pois os betabloqueadores poderiam alterar o resultado na resposta cardiovascular se a amostra não fosse homogênea (Figura 18).

## 7 CONCLUSÕES

---

Desta forma, após os resultados encontrados concluiu-se que:

1. o midazolam proporcionou aos pacientes sedação mais intensa, traduzida por maiores escores de sedação e maior alteração na FC, PA;
2. o diazepam proporcionou aos pacientes sedação mais superficial, traduzida por menores escores de sedação e menor alteração na FC, PA, quando comparado com o midazolam;
3. a clonidina e o diazepam quando comparados entre si apresentaram comportamento semelhante quantos às alterações da PA , FC e aos escores de sedação;
4. a associação com a clonidina potencializou os efeitos sedativos e cardiovasculares principalmente do midazolam tendo menor influência sobre o diazepam;
5. a clonidina e o diazepam foram fármacos mais seguros que o midazolam, para utilização na cineangiocoronariografia, nas doses preconizadas nesta pesquisa.

## 8 REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000; p.273-375.

Buljubasic N, Marijic J, Berczi V, Supan D, Kampine J, Bosnjak ZJ. Differential effects of etomidate, propofol, and midazolam on calcium and potassium channel currents in canine myocardial cells. *Anesthesiology*. 1996;85(5):1092-9.

Carabine UA, Milligan KR, Moore JA. Adrenergic modulation of preoperative anxiety: a comparison of temazepan, clonidine and timolol. *Anesth Analg*. 1991; 73:633-7.

Carabine UA, Wright PMC, Moore J. Preanaesthetic medication with clonidine: a dose response study. *Br J Anaesth*. 1991; 67: 79-83.

Carrougher JG, Kadakia S, Shaffer RT, Barrileaux C. Venous complications of midazolam versus diazepam. *Gastrointest Endosc*. 1993;39:3.

Ceremuzynsky L, Zaleska T, Lada W, Zalewski A. Clonidine effect in chronic pain pectoris. Double-blind, crossover trial on, 60 patients. *Eur J of Cardiol*. 1979; 10:415-27.

Chassot, P.-G, Delabays, A, Spahn, D. R. Preoperative evaluation of patients with, or at risk of, coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2002; 89(5):747-59.

---

<sup>1 1</sup> \*International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1997; 126:36-47.

National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 2001. 248p.

Cocco G, Strozzi C, Hausler G, Chu D, Amrein R, Padovan GC. Therapeutic value of clonidine in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardio*. 1979, 10: 221-8.

Cote P, Gueret P, Courassa M. Systemic and coronary hemodynamic effects of diazepam in patients with normal and diseased coronary arteries. *Circulation*. 1974; 50:1210

Crevosier PC, Eckert M, Heizmann P. Relation entre l'effect clinique et pharmacinetique du midazolam après administration i.v. et i.m. *Arzneneim Forsc*. 1981; 31:2211.

Curi, PR. Metodologia e análise da pesquisa em ciências biológicas. 2ª ed. Botucatu: Tipomic; 1998.

Epstain BS. The American Societ of Anesthesiologist's efforts in developing guidelines for sedation and analgesia for non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2003; 98: 1261-8.

Ghignone M, Calvillo O, Quintin L. Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requeriments. *Anesthesiology*. 1987; 67: 3-10.

Greenblatt D, Abernethy DR, Locniskas A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effects of age, gender and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology*. 1984; 61:27-35.

Gross JB, Farmington CT, Bailey PL et al. Practice Guidelines for sedation an analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002; 96: 1004-17.

Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Efficacy of intravenous clonidine for sedation and analgesia in volunteers. *ASA*. 1998; 89(3AS):135A.

Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br J Anaesth*. 2001; 86:5-11.

Hall SC. Practical solutions for difficult problems I – Pediatric anesthesia outside the operation room. *Anesthesiol Clin North Am.* 1996; 14:385-405.

Heizmann P, Eckert M, Ziegler W. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16 suppl 1:43-9.

Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and sedatives; ethanol. In: *The pharmacological basis of therapeutic.* 9<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p.361-96.

Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: *The pharmacological basis of therapeutic.* 9<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p.199-248.

Inpharma Weekly. Clonidine sedation is dose dependent. *Inpharma Weekly.* 2001;1272:20.

Juan-Fita MJ, Vargas ML, Hernandez J. Diazepam enhances inotropic responses to dopamine in rat ventricular myocardium. *Anest Analg.* 2006; 102:676-81.

Kaplan RF. Sedation/analgesia for diagnostic and therapeutic procedures in children outside of the operating room. In: Schwartz AJ, editor. *ASA;* 2006. 34:77-83.

Karhuvaara S, Kallio A, Salonen M, Tuominen J, Scheinin M. Rapid reversal of alpha 2-adrenoceptor agonist effects by atipamezole in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1991; 31: 160-5.

Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interactions pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Baillière's Clinical Anaesthesiology.* 2000;14:261-9.

Kanhan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia.* 1999; 54:146-65.

Khanderia U, Pandit SK. Use of midazolam hydrochloride in anesthesia. *Clin Pharm*. 1987;6:533-47.

Kobayashi Y, Muldoon SM, Kiyose M, Hagiwara T, Kumasaka S, Okabe E. Inhibition by midazolam of the adrenergic function in the isolated canine mesenteric vein. *Acta Anesthesiol Scan*. 1998; 42:1157-63.

Laurito CE, Baughman VL, Becker GL, DeSilva TW, Carranza CJ. The effectiveness of oral clonidine as a sedative/anxiolytic and as a drug to blunt the hemodynamic responses to laryngoscopy. *J Clin Anesth*. 1991; 3:186-193.

Lee Y, Wang JJ, Yang YL, Chen A, Lai HY. Midazolam vs ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting: a randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2007;62:18-22.

Mackenzie AR, Southorn PA, Stensrud PE. Anesthesia at remote locations. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.2241-69.

Mantz J. Alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonists: analgesia, sedation, anxiolysis, haemodynamics, respiratory functions and weaning. In: Alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonists in anesthesia and intensive care. *Baillieres Clin Anaesthesiol*. 2000; 14: 433-48.

Marriott P, Laasch H-U, Wilbraham L, Marriott A, England RC, Martin DI. Conscious sedation for endoscopic and non-endoscopic interventional gastrointestinal procedures: meeting patients' expectations, missing the standard. *Clin Radiol*. 2004; 59:180-5.

Marty J, Gauzit R, Lefevre P, Couderc E, Farinotti R, Henzel C, et al. Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and sympathetic activity in humans. *Anesth Analg*. 1986; 65: 113-9.

Matson AM, Thurlow AC. Hypotension and neurological sequelae following intramuscular midazolam. *Anaesthesia*. 1988; 43: 896.

Maze M, Buttermann AE, Kamibayashi T et al. Alpha 2-adrenoceptor agonists. In: White P, editor. *Textbook of intravenous anesthesia*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p.426-38.

Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao H, Yaku H, Obara H. Efficacy of oral clonidine premedication in children. *Anesthesiology*. 1993; 79: 926-31.

Morrison, DF. *Multivariate statistical methods*. New York, McGraw Hill; 1967.

Motsch J. Management of the cardiac risk patient. Alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist and Intensive Care. *Baillieres Clin Anaesthesiol*. 2000;14: 368-80.

Muzi M, Goff DR, Kampine JP, Roering DL, Ebert TJ. Clonidine reduces sympathetic activity but maintains baroreflex responses in normotensive humans. *Anesthesiology*. 1992; 77:864-71.

Myles PS, Hunt JO, Holdgaard HO, McRae R, Buckland MR, Moloney J. Clonidine and cardiac surgery: haemodynamic and metabolic effects, myocardial ischaemia and recovery. *Anaesth Intensive Care*. 1999; 27:137-47.

Nakae Y, Kanaya N, Namiki A. The direct effects of diazepam and midazolam on myocardial depression in cultured rat ventricular myocytes. *Anesth Analg*. 1997; 85:729-33.

Naylor HC, Burlingham AN. Pharmacokinetics of diazepam emulsion. *Lancet*. 1985;1(8427):518-9.

Nascimento JS, Modolo NSP, Carvalho HG, Dórea EML, Santos KP. Clonidina na cineangiocoronariografia: efeitos sedativos sobre a pressão arterial e frequência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87: 603-8.

Nishikawa T, Kimura T, Taguchi N, Dohi S. Oral clonidine preanesthetic medication augments the pressor responses to intravenous ephedrine in awake or anesthetized patients. *Anesthesiology.* 1991; 74: 705-10.

Nishiyama T, Hanaoka K. The synergistic interactions between midazolam and clonidine in spinally-mediated analgesia in two different pain models of rats. *Anest Analg.* 2001; 93: 1025-31.

Park S, Sohn J, Kim C, Chang KG, Shin IW, Park KE. Diazepam attenuates phenylefrine-induced contractions in rat aorta. *Anest Analg.* 2006; 102:682-9.

Quintin L, Roudot F, Roux C, Macquin I, Basmaciogullari A, Guyene T. Effect of clonidine on the circulation and vasoactive hormones after aortic surgery. *Br J Anaesth.* 1991; 66: 108-15.

Quintin L, Bonnet F, Macquin I, Szekely B, Becquemin JP, Ghignone M. Aortic surgery: effect of clonidine on intraoperative catecholaminergic and circulatory stability. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1990; 34: 132-7.

Quintin L, Ghignone M. Risk associated with perioperative use of alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonists. *Balieres Clin Anaesthesiol.* 2000; 14: 347-68.

Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 1974; 2: 656-9.

Reves J. Benzodiazepines. In: Roberts C, Hugs, editors *Pharmacokinetics of anesthesia.* Oxford: Blackwell 1984; 219-51.

Reves J, Samuelson P, Lewis S. Midazolam maleate induction in patients with ischemic heart disease: haemodynamic observations. *Can J Anaesth.* 1979; 26: 406.



Reves JG, Gelman S. Cardiovascular effects of intravenous anesthetic drugs. In: Covino BG, Fozzard HA, Rehder K, Strichartz G, eds. Effects of anesthesia. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1985.

Reves JG, Glass P, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetic. In Ronald Miller, editor. Anesthesia 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.228-72.

Ristchel W, Hammer G. Prediction of the volume of distribution from data and use for estimating the absolute extent of absorption. Int J Clin Pharmacol Res. 1980; 18:298.

Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. Crit Care Med. 1998; 26:947-56.

Salonen M, Reid K, Maze M. Synergistic interaction between  $[\alpha]_2$ -adrenergic agonist and benzodiazepines in rats. Anesthesiology. 1992; 76:1004-11.

Samuelson PN, Reves JG, Kouchoukos NT, Smith LR, Dole KM. Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. Anesth Analg. 1981; 60:802-9.

Scheinin M, Pihlavisto M. Molecular pharmacology of  $\alpha_2$ adrenoceptor agonists.  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists in anaesthesia and intensive Care. Clin Anaesthesiol. 2000; 14: 247-60.

Scheinin M, Schwinn D. The locus coeruleus: site of hypnotic actions of  $[\alpha]_2$ -adrenoceptor agonist? Anesthesiology. 1992; 76: 873-5.

- 
- Scholz J, Tonner PH.  $[\alpha]_2$ -Adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2000; 13:437-42.
- Smith M, Eadie M, O'Rourke B. The pharmacokinetics of midazolam in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981; 19: 271-8.
- Soderpalm B, Engel JA. Biphasic effects of clonidine on conflict behavior: involvement of different alpha-adrenoceptors. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988; 30:471-7.
- Sumim AN, Khairedinova OP, Galimzianov DM. Effects of diazepam on intracardiac hemodynamics in patients with chronic cardiac failure. *Klin Med.* 2003; 81:26-30.
- Sunzel M, Paalzow L, Berggren L, Eriksson I. Respiratory and cardiovascular effects in relation to plasma levels of midazolam and diazepam. *Br J Clin Pharmacol.* 1988; 25:561.
- Stevens D, Burri H, Tramèr MR. Pharmacologic Myocardial Protection in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Quantitative Systematic Review. *Anest Analg.* 2003, 97: 623-33.
- Stoelting RK. Benzodiazepines. In: Stoelting RK. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice.* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1991.
- Sunzel M, Paalzow L, Berggren L, Eriksson I. Respiratory and cardiovascular effects in relation to plasma levels of midazolam and diazepam. *Br J Clin Pharmacol.* 1988; 25:561.
- Taittonen MT, Kirvella OA, Aantaa R, Kanto J. Cardiovascular and metabolic responses to clonidine and midazolam premedication. *Eur J Anesthesiol.* 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. *Anest Analg*. 1998; 87: 161-7.
- Takada K, Clark DJ, Davies MF, Tonner PH, Krause TK, Bertaccini E, et al. Meperidine exert agonist activity at the  $[\alpha]_{2B}$ -Adrenoceptor subtype. *Anesthesiology*. 2002; 96: 1420-6.
- Talke P. Pharmacodynamics of  $\alpha_2$  adrenoceptor agonists. *Alpha2-adrenoceptor agonists in anaesthesia and intensive Care*. Baillières Clin Anaesthesiol. 2000; 14:271-83.
- Thomas MG, Quiroz AC, Rice JC, Sander GE, Giles TD. Antianginal effects of clonidine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986; 8: S69-75.
- Wallace AW. Clonidine and modification of perioperative outcome. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006; 19:411-7.
- Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, Layug EL, Lazo EA, Haratonik KA. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2004; 101:284-93.
- Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenérgic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med*. 2003; 114: 742-52.
- Young C, Knudsen N, Hilton A, Reves JG. Sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000; 28:854-66.
- Zomorodi K, Donner A, Somma J, Barr J, Sladen R, Ramsay J. Population pharmacokinetics of midazolam administered by target controlled infusion for sedation following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 1998; 89:1418-29.

## APÊNDICE

**Quadro 1 – Idade em anos conforme grupos**

Grupo MC	Idade	Grupo M	Idade	Grupo C	Idade	Grupo D	Idade	Grupo DC	Idade
1	69	1	73	1	54	1	50	1	58
2	61	2	61	2	68	2	58	2	70
3	60	3	72	3	53	3	63	3	52
4	65	4	70	4	67	4	48	4	62
5	51	5	44	5	65	5	66	5	59
6	64	6	60	6	78	6	49	6	55
7	67	7	63	7	51	7	52	7	80
8	80	8	58	8	70	8	74	8	78
9	35	9	66	9	75	9	45	9	76
10	71	10	40	10	39	10	69	10	75
11	47	11	58	11	61	11	45	11	42
12	49	12	73	12	52	12	60	12	62
13	73	13	73	13	67	13	64	13	58
14	73	14	59	14	75	14	70	14	72
15	66	15	79	15	68	15	72	15	47
16	65	16	63	16	66	16	55	16	70
17	64	17	75	17	55	17	73	17	50
18	42	18	65	18	51	18	75	18	70
19	58	19	73	19	70	19	79	19	44
20	55	20	70	20	71	20	58	20	75
21	46	21	64	21	76	21	67	21	69
22	55	22	65	22	50	22	68	22	56
23	41	23	40	23	68	23	77	23	63
24	53	24	39	24	33	24	62	24	52
25	59	25	60	25	40	25	62	25	66
26	31	26	62	26	73	26	74	26	62
27	55	27	58	27	63	27	68	27	49
28	80	28	66	28	42	28	64	28	50
29	47	29	51	29	56	29	56	29	54
30	59	30	53	30	45	30	62	30	57
31	67	31	74	31	52	31	51	31	74
32	65	32	58	32	41	32	66	32	44

**Quadro 2 – Peso em kilogramas conforme grupos**

Grupo MC	Peso	Grupo M	Peso	Grupo C	Peso	Grupo D	Peso	Grupo DC	Peso
1	70	1	69	1	68	1	63	1	63
2	80	2	70	2	70	2	86	2	65
3	72	3	50	3	90	3	69	3	82
4	75	4	79	4	85	4	78	4	64
5	75	5	86	5	60	5	62	5	70
6	63	6	75	6	73	6	54	6	101
7	45	7	80	7	94	7	69	7	81
8	64	8	88,5	8	62	8	67	8	56
9	83	9	80	9	72	9	80	9	76
10	60	10	74	10	60	10	74	10	57
11	75	11	74	11	77	11	64	11	65
12	60	12	59	12	70	12	52	12	60
13	72	13	70	13	58	13	66	13	73
14	64	14	90	14	58	14	70	14	72
15	73	15	50	15	70	15	72	15	96
16	65	16	80	16	60	16	55	16	89
17	60	17	76	17	65	17	76	17	75
18	64	18	78	18	60	18	67	18	80
19	79	19	60	19	50	19	58	19	95
20	50	20	62	20	66	20	76	20	62
21	66	21	83	21	66	21	63	21	76
22	75	22	72	22	72	22	76	22	70
23	72,5	23	72	23	71	23	77	23	60
24	56	24	77	24	92	24	68	24	62
25	78	25	72	25	75	25	62	25	40
26	76	26	76	26	60	26	60	26	86
27	76	27	75	27	50	27	68	27	71,5
28	66	28	66	28	78	28	85	28	69,6
29	60	29	67	29	70	29	114	29	74
30	84	30	78	30	79,5	30	54	30	70
31	65	31	60	31	74	31	60	31	57
32	72	32	75	32	56	32	69,4	32	83

**Quadro 3 – Altura em metros conforme grupos**

Grupo MC	Altura	Grupo M	Altura	Grupo C	Altura	Grupo D	Altura	Grupo DC	Altura
1	1,72	1	1,52	1	1,65	1	1,72	1	1,54
2	1,79	2	1,55	2	1,55	2	1,6	2	1,65
3	1,7	3	1,55	3	1,74	3	1,55	3	1,74
4	1,71	4	1,64	4	1,57	4	1,72	4	1,57
5	1,68	5	1,74	5	1,6	5	1,7	5	1,68
6	1,67	6	1,75	6	1,57	6	1,62	6	1,67
7	1,47	7	1,82	7	1,82	7	1,66	7	1,76
8	1,65	8	1,48	8	1,55	8	1,8	8	1,6
9	1,69	9	1,71	9	1,78	9	1,73	9	1,79
10	1,63	10	1,69	10	1,65	10	1,64	10	1,55
11	1,7	11	1,82	11	1,69	11	1,66	11	1,72
12	1,45	12	1,65	12	1,7	12	1,6	12	1,57
13	1,7	13	1,55	13	1,6	13	1,7	13	1,7
14	1,75	14	1,74	14	1,6	14	1,5	14	1,53
15	1,81	15	1,5	15	1,7	15	1,5	15	1,75
16	1,65	16	1,66	16	1,75	16	1,52	16	1,7
17	1,6	17	1,6	17	1,65	17	1,62	17	1,69
18	1,64	18	1,65	18	1,63	18	1,5	18	1,65
19	1,7	19	1,6	19	1,6	19	1,7	19	1,78
20	1,6	20	1,65	20	1,61	20	1,68	20	1,55
21	1,57	21	1,65	21	1,62	21	1,55	21	1,66
22	1,75	22	1,63	22	1,72	22	1,63	22	1,75
23	1,71	23	1,69	23	1,6	23	1,67	23	1,55
24	1,5	24	1,75	24	1,8	24	1,65	24	1,52
25	1,64	25	1,7	25	1,75	25	1,7	25	1,6
26	1,61	26	1,59	26	1,57	26	1,61	26	1,69
27	1,6	27	1,7	27	1,68	27	1,75	27	1,62
28	1,75	28	1,8	28	1,71	28	1,69	28	1,63
29	1,58	29	1,56	29	1,55	29	1,75	29	1,78
30	1,69	30	1,63	30	1,69	30	1,5	30	1,7
31	1,55	31	1,7	31	1,65	31	1,6	31	1,5
32	1,63	32	1,6	32	1,59	32	1,68	32	1,7

**Quadro 4** – Índice de massa corpórea(IMC) em metros quadrados, conforme grupos

Grupo MC	IMC	Grupo M	IMC	Grupo C	IMC	Gripo D	IMC	Grupo DC	IMC
1	23,6	1	29,8	1	24,9	1	21,3	1	26,5
2	24,9	2	29,1	2	29,1	2	33,5	2	23,8
3	24,9	3	20,8	3	29,7	3	28,7	3	27,0
4	25,6	4	29,3	4	34,4	4	26,3	4	25,9
5	26,5	5	28,4	5	23,4	5	21,4	5	24,8
6	22,5	6	24,4	6	29,6	6	20,5	6	29,6
7	20,8	7	24,1	7	28,3	7	25,0	7	26,1
8	23,5	8	26,7	8	25,8	8	20,6	8	21,8
9	29,0	9	27,3	9	22,7	9	26,7	9	23,7
10	22,5	10	25,9	10	22,0	10	27,5	10	23,7
11	25,9	11	22,3	11	26,9	11	23,2	11	21,9
12	28,5	12	21,6	12	24,2	12	20,3	12	24,3
13	24,9	13	29,1	13	22,6	13	22,8	13	25,2
14	20,9	14	29,7	14	22,6	14	29,1	14	29,9
15	22,2	15	22,2	15	24,2	15	32,0	15	29,6
16	23,8	16	29,0	16	19,5	16	23,8	16	27,4
17	23,4	17	29,6	17	23,8	17	28,9	17	26,2
18	23,8	18	28,6	18	22,5	18	29,7	18	29,3
19	27,3	19	23,4	19	19,5	19	20,0	19	29,9
20	19,5	20	22,7	20	25,4	20	26,9	20	25,8
21	26,7	21	29,3	21	25,1	21	26,2	21	27,5
22	24,4	22	27,1	22	24,3	22	28,6	22	22,8
23	24,7	23	25,2	23	27,7	23	27,6	23	24,9
24	24,8	24	25,1	24	28,4	24	24,9	24	26,8
25	29,0	25	24,9	25	24,4	25	21,4	25	15,6
26	29,3	26	30,0	26	24,3	26	23,1	26	29,0
27	29,6	27	25,9	27	17,7	27	22,2	27	27,2
28	21,5	28	20,3	28	26,6	28	29,7	28	26,2
29	24,0	29	27,5	29	29,1	29	29,2	29	23,3
30	29,4	30	29,3	30	27,8	30	24,0	30	24,2
31	27,0	31	20,7	31	27,1	31	23,4	31	25,3
32	27,1	32	29,3	32	22,1	32	24,5	32	28,7

**Quadro 5** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo C no momento um.

Grupo C	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	1	1	240	100	93	97	1
	1	2	130	70	74	98	2
	1	3	120	80	72	98	2
	1	4	150	90	66	98	2
	1	5	150	90	64	99	1
	1	6	190	80	47	97	2
	1	7	140	100	68	98	2
	1	8	140	60	68	98	1
	1	9	180	100	53	97	1
	1	10	130	90	77	99	1
	1	11	120	80	78	98	2
	1	12	140	80	57	98	2
	1	13	160	80	76	98	2
	1	14	120	60	59	98	2
	1	15	180	100	62	98	2
	1	16	120	80	72	99	2
	1	17	160	100	84	99	2
	1	18	130	100	80	94	2
	1	19	140	80	114	94	1
	1	20	180	80	80	98	2
	1	21	140	80	85	95	2
	1	22	120	80	55	98	1
	1	23	130	80	87	97	1
	1	24	130	90	61	98	1
	1	25	120	80	47	98	1
	1	26	180	100	58	97	2
	1	27	140	80	62	99	2
	1	28	100	70	90	96	2
	1	29	120	70	96	94	1
	1	30	120	90	80	98	1
	1	31	220	110	66	97	1
	1	32	220	110	68	97	2



**Quadro 6** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo M no momento um

Grupo M	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	1	1	170	80	61	98	2
	1	2	140	90	90	98	2
	1	3	150	70	47	99	2
	1	4	160	100	71	97	1
	1	5	140	100	75	99	2
	1	6	140	90	66	99	2
	1	7	170	90	70	99	1
	1	8	160	80	70	98	2
	1	9	180	100	59	97	2
	1	10	150	100	106	98	1
	1	11	110	80	123	98	1
	1	12	210	110	91	98	2
	1	13	160	90	78	98	2
	1	14	180	100	65	97	2
	1	15	140	60	66	98	2
	1	16	180	110	92	97	2
	1	17	140	70	60	97	2
	1	18	170	80	60	98	2
	1	19	170	80	112	98	1
	1	20	150	80	60	98	1
	1	21	180	100	55	99	1
	1	22	140	80	59	99	1
	1	23	110	70	75	99	1
	1	24	120	80	89	97	2
	1	25	160	90	64	95	1
	1	26	160	90	78	97	2
	1	27	150	90	46	98	2
	1	28	130	90	50	97	2
	1	29	120	70	83	99	2
	1	30	110	70	65	98	1
	1	31	170	2	109	98	1
	1	32	130	80	68	99	1

**Quadro 7** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo MC no momento um

Grupo MC	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	1	1	150	80	67	98	1
	1	2	140	80	79	98	2
	1	3	150	80	72	98	1
	1	4	130	80	73	97	2
	1	5	160	100	71	97	1
	1	6	170	90	53	96	2
	1	7	130	90	103	99	1
	1	8	110	60	76	98	2
	1	9	120	80	47	98	2
	1	10	150	80	53	98	1
	1	11	160	90	121	98	1
	1	12	130	80	80	98	1
	1	13	140	80	74	99	2
	1	14	210	110	58	97	2
	1	15	170	80	62	97	2
	1	16	140	70	72	98	2
	1	17	120	70	60	98	2
	1	18	140	80	53	99	2
	1	19	130	80	72	97	1
	1	20	200	100	88	95	1
	1	21	160	80	101	99	1
	1	22	120	70	66	97	2
	1	23	110	80	60	99	2
	1	24	160	80	61	99	2
	1	25	140	80	52	98	2
	1	26	140	90	90	96	1
	1	27	150	90	55	99	1
	1	28	180	100	70	98	2
	1	29	160	80	77	99	2
	1	30	140	80	69	97	1
	1	31	150	80	56	96	2
	1	32	180	100	55	98	1

**Quadro 8** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo D no momento um

Grupo D	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	1	1	140	90	84	98	2
	1	2	180	100	64	99	1
	1	3	180	90	59	97	2
	1	4	134	91	85	99	2
	1	5	209	135	86	97	1
	1	6	132	92	64	99	2
	1	7	137	87	69	99	2
	1	8	128	77	65	97	2
	1	9	154	98	73	98	1
	1	10	170	100	76	95	2
	1	11	110	80	66	99	2
	1	12	160	100	71	99	1
	1	13	120	80	82	98	1
	1	14	152	77	74	97	2
	1	15	160	62	62	98	1
	1	16	168	58	58	98	2
	1	17	160	64	64	99	2
	1	18	190	105	61	98	1
	1	19	105	78	98	98	2
	1	20	153	93	62	98	1
	1	21	172	53	75	98	1
	1	22	185	109	71	93	1
	1	23	155	95	75	98	1
	1	24	182	102	62	97	1
	1	25	130	58	70	97	1
	1	26	152	84	67	97	2
	1	27	166	66	81	99	1
	1	28	131	75	66	96	1
	1	29	120	90	65	96	2
	1	30	128	81	68	99	2
	1	31	192	116	74	99	2
	1	32	203	122	61	96	1

**Quadro 9** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo DC no momento um

Grupo DC	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	1	1	134	89	98	98	1
	1	2	120	80	75	99	2
	1	3	161	93	80	97	1
	1	4	186	109	90	98	1
	1	5	151	99	72	96	2
	1	6	128	84	91	96	2
	1	7	152	94	59	97	2
	1	8	167	89	80	97	1
	1	9	130	80	76	98	1
	1	10	120	80	56	99	2
	1	11	135	95	86	99	1
	1	12	150	95	53	98	1
	1	13	134	55	61	98	2
	1	14	150	66	62	96	2
	1	15	120	80	85	98	1
	1	16	140	80	74	96	2
	1	17	150	79	79	99	1
	1	18	167	98	97	98	2
	1	19	160	120	100	97	1
	1	20	150	85	81	98	1
	1	21	157	100	76	94	2
	1	22	172	104	84	98	1
	1	23	139	86	71	97	2
	1	24	173	119	80	98	1
	1	25	152	87	78	97	2
	1	26	150	101	55	99	2
	1	27	154	95	77	97	2
	1	28	170	103	65	99	1
	1	29	152	101	76	97	2
	1	30	193	119	67	97	1
	1	31	163	81	45	97	2
	1	32	143	80	72	98	2

**Quadro 10** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo C no momento dois

Grupo C	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	2	1	220	100	93	97	1
	2	2	120	80	76	98	2
	2	3	120	80	72	98	2
	2	4	160	100	66	99	2
	2	5	120	70	61	99	1
	2	6	200	80	47	97	2
	2	7	130	80	69	99	2
	2	8	140	60	73	98	1
	2	9	140	90	58	98	2
	2	10	120	80	77	99	1
	2	11	120	80	78	98	2
	2	12	120	80	52	98	2
	2	13	150	90	51	99	2
	2	14	110	60	61	98	2
	2	15	140	80	60	98	2
	2	16	120	70	68	98	2
	2	17	160	90	81	99	1
	2	18	130	90	80	97	2
	2	19	140	80	103	96	1
	2	20	120	80	73	99	2
	2	21	120	70	85	95	2
	2	22	110	70	54	98	2
	2	23	120	80	87	97	1
	2	24	130	90	63	98	2
	2	25	110	70	60	99	1
	2	26	180	90	59	97	2
	2	27	130	70	60	98	2
	2	28	100	70	90	98	2
	2	29	130	70	85	97	2
	2	30	120	80	88	99	1
	2	31	200	100	67	99	2
	2	32	200	110	74	99	2

**Quadro 11** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo M no momento dois

Grupo M	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	2	1	140	70	55	99	2
	2	2	120	70	84	99	2
	2	3	120	60	56	99	3
	2	4	140	80	60	98	2
	2	5	130	80	77	99	2
	2	6	110	80	61	99	3
	2	7	140	80	79	99	2
	2	8	100	80	72	99	2
	2	9	150	80	56	99	2
	2	10	140	90	70	98	2
	2	11	100	70	68	99	2
	2	12	160	100	68	98	3
	2	13	140	90	71	98	2
	2	14	150	80	65	97	2
	2	15	110	50	48	98	4
	2	16	150	90	87	97	3
	2	17	120	70	60	97	2
	2	18	120	80	59	99	2
	2	19	170	80	109	98	1
	2	20	140	80	58	98	2
	2	21	160	100	68	99	2
	2	22	120	70	59	99	2
	2	23	100	60	70	99	2
	2	24	120	80	87	98	2
	2	25	140	90	55	99	2
	2	26	130	80	73	98	2
	2	27	130	80	64	98	2
	2	28	130	90	52	95	2
	2	29	110	60	85	99	2
	2	30	90	70	59	98	3
	2	31	160	90	105	99	1
	2	32	120	80	78	99	1

**Quadro 12** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo MC no momento dois

Grupo MC	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	2	1	150	70	63	99	2
	2	2	110	80	79	99	2
	2	3	140	80	64	99	3
	2	4	110	70	69	94	3
	2	5	140	90	76	97	2
	2	6	130	80	63	99	5
	2	7	130	90	80	99	2
	2	8	90	60	75	98	4
	2	9	110	70	49	98	2
	2	10	100	60	53	98	5
	2	11	120	90	121	98	1
	2	12	90	60	68	98	2
	2	13	100	60	67	99	3
	2	14	170	90	58	99	3
	2	15	150	80	66	99	2
	2	16	100	70	69	97	3
	2	17	100	60	57	99	3
	2	18	120	80	58	99	2
	2	19	120	80	74	97	5
	2	20	160	80	76	98	2
	2	21	140	80	89	99	2
	2	22	110	70	67	98	2
	2	23	110	70	56	99	2
	2	24	120	70	55	95	3
	2	25	130	80	51	98	2
	2	26	130	70	85	99	2
	2	27	140	80	67	99	2
	2	28	160	80	69	98	2
	2	29	130	80	94	99	2
	2	30	110	80	70	98	2
	2	31	120	60	58	99	5
	2	32	160	100	68	99	2

**Quadro 13** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo D no momento dois

Grupo D	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	2	1	140	100	82	98	2
	2	2	170	100	62	99	1
	2	3	163	101	50	97	2
	2	4	126	82	81	99	2
	2	5	190	123	76	98	2
	2	6	133	91	59	99	2
	2	7	115	79	74	99	2
	2	8	120	75	71	99	3
	2	9	153	96	68	98	1
	2	10	160	90	86	97	1
	2	11	110	80	59	99	2
	2	12	140	80	77	99	1
	2	13	120	80	72	98	2
	2	14	128	69	62	97	2
	2	15	180	58	58	98	2
	2	16	174	64	64	98	3
	2	17	140	62	62	99	2
	2	18	171	97	60	98	1
	2	19	101	60	68	98	3
	2	20	140	88	62	98	1
	2	21	158	97	73	99	1
	2	22	168	100	64	99	1
	2	23	149	95	89	99	1
	2	24	155	84	68	98	2
	2	25	122	70	73	98	1
	2	26	137	70	62	99	2
	2	27	143	82	78	99	1
	2	28	119	75	66	98	2
	2	29	120	90	69	97	2
	2	30	121	82	71	99	2
	2	31	168	98	76	99	2
	2	32	182	119	68	97	1



**Quadro 14** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo DC no momento dois

Grupo DC	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	2	1	132	84	89	99	2
	2	2	120	70	52	99	2
	2	3	159	82	75	98	2
	2	4	169	97	76	98	2
	2	5	137	86	72	97	2
	2	6	124	85	89	96	2
	2	7	133	83	67	99	3
	2	8	125	74	77	99	3
	2	9	110	80	79	98	1
	2	10	100	70	55	99	2
	2	11	143	99	91	99	1
	2	12	121	77	54	99	2
	2	13	137	91	60	99	2
	2	14	149	68	71	98	2
	2	15	110	80	87	98	2
	2	16	120	80	67	96	2
	2	17	130	77	77	99	2
	2	18	150	89	94	98	2
	2	19	157	97	89	98	2
	2	20	118	76	82	98	2
	2	21	115	70	80	98	1
	2	22	137	84	73	98	2
	2	23	117	73	66	97	2
	2	24	164	109	81	98	2
	2	25	131	78	65	97	3
	2	26	127	80	51	99	2
	2	27	140	92	80	99	2
	2	28	157	98	72	99	1
	2	29	140	90	76	98	2
	2	30	161	89	53	98	1
	2	31	141	77	43	99	2
	2	32	144	76	69	99	2

**Quadro 15** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo C no momento três

Grupo C	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	3	1	220	100	96	97	1
	3	2	120	80	71	98	2
	3	3	110	80	66	99	2
	3	4	140	80	64	99	2
	3	5	150	70	58	97	2
	3	6	200	80	60	99	2
	3	7	110	80	73	99	2
	3	8	120	50	71	98	1
	3	9	130	80	65	98	1
	3	10	120	80	83	99	2
	3	11	120	80	78	98	2
	3	12	130	80	60	98	2
	3	13	140	80	67	99	2
	3	14	100	60	61	98	2
	3	15	150	90	62	99	2
	3	16	120	80	70	99	2
	3	17	160	90	85	99	2
	3	18	140	90	97	97	2
	3	19	140	80	74	94	2
	3	20	120	80	74	99	2
	3	21	130	80	74	99	2
	3	22	120	70	59	98	2
	3	23	110	70	85	99	2
	3	24	130	80	56	99	2
	3	25	110	70	60	99	2
	3	26	140	90	63	98	2
	3	27	130	80	53	98	2
	3	28	100	70	93	97	2
	3	29	110	70	87	97	2
	3	30	130	80	80	99	2
	3	31	200	100	67	99	2
	3	32	120	70	75	99	2

**Quadro 16** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo M no momento três

Grupo M	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	3	1	130	70	56	99	2
	3	2	120	70	90	98	2
	3	3	130	60	75	99	2
	3	4	140	80	59	97	2
	3	5	130	80	77	99	2
	3	6	120	80	65	99	3
	3	7	120	70	71	99	2
	3	8	90	60	72	99	1
	3	9	140	80	65	99	2
	3	10	130	85	60	99	2
	3	11	90	70	68	99	2
	3	12	100	50	77	98	2
	3	13	140	90	70	98	2
	3	14	150	80	60	97	2
	3	15	110	50	48	99	4
	3	16	150	90	89	98	3
	3	17	140	70	70	99	2
	3	18	120	80	60	99	2
	3	19	160	80	103	98	1
	3	20	110	70	58	98	2
	3	21	160	80	67	99	2
	3	22	100	60	57	99	2
	3	23	100	70	64	99	2
	3	24	110	70	89	97	2
	3	25	140	90	54	99	2
	3	26	110	70	72	99	2
	3	27	120	80	58	99	2
	3	28	120	80	52	97	2
	3	29	110	60	94	99	2
	3	30	100	70	67	99	2
	3	31	170	100	100	99	1
	3	32	130	90	68	99	2

**Quadro 17** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo MC no momento três

Grupo MC	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	3	1	150	80	67	98	2
	3	2	140	80	83	99	2
	3	3	120	60	68	95	4
	3	4	100	80	66	97	3
	3	5	150	90	85	96	2
	3	6	120	80	76	98	3
	3	7	110	70	78	99	2
	3	8	80	50	74	98	3
	3	9	100	70	43	99	2
	3	10	100	60	45	98	5
	3	11	120	70	101	98	2
	3	12	100	60	59	97	2
	3	13	110	60	65	99	3
	3	14	190	100	70	95	3
	3	15	180	80	64	99	2
	3	16	90	50	69	97	3
	3	17	90	50	56	99	3
	3	18	120	80	58	99	2
	3	19	110	80	69	97	4
	3	20	160	80	75	96	2
	3	21	150	80	92	99	2
	3	22	110	70	75	98	2
	3	23	110	80	49	98	2
	3	24	120	70	52	97	3
	3	25	150	80	51	98	2
	3	26	120	80	68	99	2
	3	27	120	80	72	99	2
	3	28	160	80	68	99	2
	3	29	120	70	84	98	2
	3	30	130	70	72	99	3
	3	31	130	50	52	99	5
	3	32	160	80	71	99	2

**Quadro 18** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo D no momento três

Grupo D	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	3	1	120	70	83	98	2
	3	2	160	80	64	99	2
	3	3	179	104	65	97	2
	3	4	114	79	87	99	2
	3	5	180	129	71	98	2
	3	6	130	85	59	99	2
	3	7	123	70	73	98	2
	3	8	107	68	71	98	2
	3	9	146	95	78	99	2
	3	10	130	80	81	99	2
	3	11	110	80	63	99	2
	3	12	140	80	71	99	2
	3	13	110	80	70	98	2
	3	14	125	67	69	97	2
	3	15	153	58	58	98	2
	3	16	176	63	63	98	3
	3	17	140	62	62	99	2
	3	18	179	104	60	99	2
	3	19	100	67	69	96	3
	3	20	144	89	60	99	1
	3	21	147	80	79	99	2
	3	22	158	90	63	98	2
	3	23	149	95	89	99	1
	3	24	155	84	68	99	2
	3	25	133	70	73	99	2
	3	26	134	72	69	99	2
	3	27	140	75	87	99	1
	3	28	144	92	65	99	2
	3	29	128	84	66	97	2
	3	30	106	73	67	99	2
	3	31	179	109	66	99	2
	3	32	190	114	67	99	1

**Quadro 19** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo DC no momento três

Grupo DC	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	3	1	134	84	73	99	2
	3	2	120	70	53	99	2
	3	3	171	97	75	99	2
	3	4	151	80	72	99	2
	3	5	137	86	72	97	2
	3	6	130	82	81	96	2
	3	7	133	73	61	99	2
	3	8	138	76	73	99	1
	3	9	110	70	69	97	1
	3	10	103	62	53	98	3
	3	11	124	89	97	99	2
	3	12	99	66	55	99	2
	3	13	108	62	51	99	2
	3	14	140	72	71	98	2
	3	15	110	80	80	98	2
	3	16	110	70	70	97	2
	3	17	140	81	81	99	2
	3	18	148	90	92	99	2
	3	19	146	96	100	99	3
	3	20	121	70	82	98	2
	3	21	126	84	72	98	2
	3	22	129	78	86	98	2
	3	23	113	72	66	98	2
	3	24	174	115	83	98	2
	3	25	112	72	72	99	3
	3	26	127	80	51	99	2
	3	27	140	92	80	95	2
	3	28	138	85	83	99	2
	3	29	142	72	72	97	2
	3	30	160	65	72	99	1
	3	31	120	57	47	99	2
	3	32	141	77	75	99	2

**Quadro 20** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo C no momento quatro

Grupo C	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	4	1	190	100	84	98	2
	4	2	110	80	74	98	2
	4	3	120	80	72	99	2
	4	4	150	80	60	99	1
	4	5	130	80	58	98	2
	4	6	200	80	56	99	2
	4	7	130	80	74	99	2
	4	8	140	70	76	99	2
	4	9	190	80	82	99	3
	4	10	110	80	77	99	2
	4	11	120	80	78	98	2
	4	12	140	80	57	98	2
	4	13	120	80	64	99	2
	4	14	110	60	66	98	2
	4	15	150	80	62	98	2
	4	16	120	70	66	99	2
	4	17	170	100	99	99	2
	4	18	140	90	82	97	2
	4	19	130	70	75	95	2
	4	20	140	70	70	99	2
	4	21	120	70	74	99	2
	4	22	100	60	61	98	2
	4	23	100	60	91	98	2
	4	24	130	90	60	99	2
	4	25	110	80	55	99	2
	4	26	150	90	58	98	2
	4	27	130	80	62	99	2
	4	28	100	70	88	99	2
	4	29	100	60	82	98	2
	4	30	110	80	80	99	2
	4	31	180	100	84	99	2
	4	32	140	80	75	99	2

**Quadro 21** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo M no momento quatro

Grupo M	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	4	1	160	80	72	99	2
	4	2	120	70	86	99	2
	4	3	120	60	75	98	3
	4	4	140	80	70	99	2
	4	5	130	80	77	98	2
	4	6	150	80	69	98	2
	4	7	130	70	66	99	2
	4	8	100	60	72	99	1
	4	9	140	70	65	99	2
	4	10	130	80	64	99	2
	4	11	90	70	68	99	2
	4	12	110	60	81	98	3
	4	13	140	90	75	98	2
	4	14	150	80	72	98	2
	4	15	100	60	92	99	3
	4	16	200	90	93	97	2
	4	17	160	70	70	99	2
	4	18	120	70	65	99	2
	4	19	120	80	102	98	2
	4	20	130	80	67	98	2
	4	21	160	100	89	99	2
	4	22	120	70	59	99	2
	4	23	100	70	80	99	2
	4	24	120	80	96	97	2
	4	25	140	90	57	99	2
	4	26	130	80	77	98	2
	4	27	130	80	59	99	2
	4	28	120	80	50	95	2
	4	29	100	60	94	99	2
	4	30	100	70	65	99	2
	4	31	140	80	97	99	3
	4	32	110	80	74	99	2



**Quadro 22** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo MC no momento quatro

Grupo MC	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	4	1	160	80	69	99	2
	4	2	130	70	79	99	2
	4	3	120	60	64	97	4
	4	4	110	60	63	98	3
	4	5	160	100	82	97	2
	4	6	130	80	61	98	3
	4	7	120	70	79	99	2
	4	8	100	60	77	99	4
	4	9	110	60	68	98	2
	4	10	100	60	43	99	4
	4	11	110	70	90	98	2
	4	12	100	60	76	98	2
	4	13	150	80	68	99	2
	4	14	180	100	72	96	2
	4	15	170	80	80	99	2
	4	16	80	50	71	99	3
	4	17	90	50	54	99	3
	4	18	120	80	58	99	3
	4	19	100	70	78	97	3
	4	20	150	80	82	99	2
	4	21	150	80	94	99	2
	4	22	110	70	71	98	2
	4	23	110	80	53	98	2
	4	24	100	50	63	99	3
	4	25	130	80	45	98	2
	4	26	120	80	65	99	2
	4	27	150	80	66	99	2
	4	28	160	80	69	99	2
	4	29	120	80	86	98	2
	4	30	120	70	68	99	2
	4	31	140	60	62	99	5
	4	32	160	100	99	99	2

**Quadro 23** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo D no momento quatro

Grupo D	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	4	1	120	70	78	98	3
	4	2	140	80	66	99	2
	4	3	172	110	58	95	2
	4	4	109	71	65	99	2
	4	5	163	93	77	98	2
	4	6	135	87	60	99	2
	4	7	130	81	73	98	2
	4	8	123	73	75	98	2
	4	9	146	85	67	99	2
	4	10	127	80	84	95	2
	4	11	110	70	76	99	2
	4	12	130	70	83	98	2
	4	13	110	80	72	98	2
	4	14	101	57	74	97	2
	4	15	148	65	65	98	2
	4	16	183	66	66	98	2
	4	17	120	62	62	98	2
	4	18	198	116	60	99	2
	4	19	100	68	71	97	3
	4	20	131	76	67	98	2
	4	21	139	82	81	99	2
	4	22	152	90	73	99	2
	4	23	158	113	67	99	3
	4	24	170	101	75	98	2
	4	25	105	67	77	99	2
	4	26	159	96	68	99	2
	4	27	149	81	77	99	2
	4	28	123	79	74	99	2
	4	29	122	81	66	94	2
	4	30	102	64	71	99	2
	4	31	175	115	83	99	2
	4	32	167	92	73	99	2

**Quadro 24** – Valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), saturação periférica da oximeglobina (SpO<sub>2</sub>) e escores de sedação pela escala de Ramsay, nos pacientes do grupo DC no momento quatro

Grupo DC	Momento	Paciente	PAS	PAD	FC	SpO <sub>2</sub>	Ramsay
	4	1	125	81	96	99	2
	4	2	120	70	47	99	2
	4	3	154	89	71	98	2
	4	4	147	75	73	98	2
	4	5	134	82	69	97	2
	4	6	142	86	83	97	2
	4	7	151	88	64	99	2
	4	8	151	78	77	99	3
	4	9	120	70	78	97	2
	4	10	103	57	51	99	3
	4	11	120	84	98	99	2
	4	12	110	79	58	99	2
	4	13	131	82	55	99	3
	4	14	140	68	68	98	2
	4	15	110	80	81	99	2
	4	16	120	70	70	97	2
	4	17	160	61	61	99	2
	4	18	135	80	84	99	2
	4	19	152	105	89	99	2
	4	20	118	68	85	98	2
	4	21	122	80	73	98	2
	4	22	125	76	83	98	2
	4	23	126	79	70	98	2
	4	24	178	90	80	98	2
	4	25	114	70	61	99	3
	4	26	131	85	59	99	2
	4	27	149	64	60	97	2
	4	28	144	92	88	99	4
	4	29	137	81	81	98	2
	4	30	150	90	72	99	2
	4	31	119	64	50	99	2
	4	32	147	80	71	99	2

**Quadro 25** – Distribuição por sexo, masculino (M) e feminino (f) conforme grupos

Grupo C	Sexo	Grupo M	Sexo	Grupo MC	Sexo	Grupo D	Sexo	Grupo DC	Sexo
1	M	1	F	1	M	1	M	1	F
2	F	2	F	2	F	2	F	2	M
3	M	3	M	3	M	3	F	3	M
4	F	4	M	4	M	4	M	4	M
5	F	5	M	5	M	5	M	5	F
6	M	6	M	6	M	6	M	6	M
7	M	7	M	7	M	7	M	7	M
8	F	8	F	8	M	8	M	8	M
9	M	9	M	9	M	9	M	9	M
10	M	10	M	10	M	10	M	10	F
11	M	11	M	11	M	11	M	11	M
12	M	12	F	12	F	12	M	12	M
13	M	13	F	13	M	13	M	13	M
14	F	14	M	14	M	14	F	14	M
15	F	15	M	15	M	15	F	15	M
16	M	16	F	16	M	16	F	16	M
17	M	17	M	17	M	17	F	17	M
18	M	18	F	18	M	18	F	18	F
19	M	19	M	19	M	19	M	19	M
20	M	20	M	20	F	20	M	20	F
21	M	21	M	21	M	21	F	21	M
22	M	22	M	22	M	22	F	22	M
23	M	23	M	23	M	23	F	23	M
24	M	24	M	24	F	24	M	24	F
25	M	25	F	25	F	25	M	25	F
26	F	26	M	26	F	26	F	26	M
27	M	27	M	27	F	27	M	27	F
28	M	28	M	28	M	28	M	28	M
29	F	29	F	29	F	29	M	29	M
30	M	30	M	30	F	30	F	30	M
31	M	31	M	31	F	31	F	31	F
32	F	32	M	32	M	32	M	32	M

**Quadro 26** – Necessidade de uso de meperidina conforme grupos, sim (S) e não (N)

Grupo C		Grupo M		Grupo MC		Grupo D		Grupo DC	
1	N	1	N	1	N	1	N	1	N
2	N	2	N	2	N	2	N	2	N
3	N	3	N	3	N	3	N	3	N
4	N	4	N	4	N	4	N	4	N
5	N	5	N	5	N	5	N	5	N
6	N	6	N	6	N	6	N	6	N
7	N	7	S	7	N	7	N	7	N
8	S	8	N	8	N	8	N	8	S
9	S	9	N	9	N	9	N	9	S
10	S	10	N	10	N	10	N	10	N
11	N	11	N	11	N	11	N	11	S
12	N	12	N	12	N	12	N	12	N
13	N	13	N	13	N	13	N	13	N
14	N	14	N	14	N	14	S	14	N
15	N	15	N	15	N	15	N	15	N
16	N	16	N	16	N	16	N	16	N
17	S	17	N	17	N	17	S	17	S
18	N	18	N	18	N	18	N	18	N
19	S	19	S	19	N	19	N	19	N
20	N	20	N	20	N	20	S	20	N
21	N	21	N	21	N	21	S	21	S
22	N	22	S	22	N	22	N	22	N
23	S	23	N	23	N	23	S	23	N
24	N	24	N	24	N	24	N	24	S
25	N	25	S	25	N	25	S	25	N
26	N	26	N	26	S	26	N	26	N
27	N	27	N	27	N	27	S	27	N
28	N	28	N	28	N	28	N	28	S
29	N	29	N	29	N	29	N	29	S
30	N	30	N	30	N	30	S	30	S
31	S	31	S	31	N	31	N	31	N
32	N	32	S	32	S	32	S	32	N

**Quadro 27** – Necessidade de uso de nitrato de isosorbitol conforme grupos sim (S) e não (N)

Grupo C		Grupo M		Grupo MC		Grupo D		Grupo DC	
1	N	1	N	1	N	1	S	1	N
2	N	2	N	2	S	2	N	2	S
3	N	3	N	3	N	3	N	3	N
4	N	4	N	4	N	4	N	4	N
5	N	5	N	5	N	5	S	5	N
6	N	6	N	6	N	6	N	6	S
7	N	7	N	7	N	7	S	7	N
8	N	8	N	8	N	8	N	8	N
9	S	9	N	9	S	9	N	9	N
10	N	10	N	10	N	10	S	10	S
11	N	11	N	11	N	11	N	11	N
12	N	12	N	12	N	12	N	12	N
13	S	13	N	13	N	13	S	13	N
14	N	14	S	14	S	14	N	14	N
15	N	15	N	15	N	15	N	15	N
16	N	16	N	16	N	16	N	16	S
17	N	17	N	17	N	17	S	17	N
18	N	18	N	18	N	18	N	18	N
19	N	19	N	19	S	19	S	19	N
20	N	20	N	20	N	20	N	20	N
21	N	21	S	21	S	21	N	21	N
22	N	22	S	22	N	22	S	22	N
23	N	23	N	23	N	23	N	23	N
24	N	24	N	24	N	24	N	24	N
25	S	25	S	25	N	25	S	25	N
26	N	26	N	26	S	26	N	26	N
27	N	27	N	27	N	27	S	27	N
28	N	28	N	28	N	28	N	28	N
29	N	29	S	29	N	29	N	29	S
30	N	30	N	30	S	30	S	30	N
31	N	31	N	31	N	31	N	31	N
32	N	32	S	32	S	32	N	32	N

**Quadro 28** – Necessidade de uso de atropina conforme grupos, sim (S) e não (N)

Grupo C		Grupo M		Grupo MC		Grupo D		Grupo DC	
1	N	1	N	1	N	1	N	1	N
2	N	2	N	2	N	2	N	2	S
3	N	3	S	3	N	3	N	3	N
4	N	4	N	4	N	4	N	4	N
5	N	5	N	5	N	5	N	5	N
6	N	6	N	6	N	6	N	6	S
7	N	7	N	7	N	7	N	7	N
8	N	8	N	8	N	8	N	8	N
9	S	9	N	9	S	9	N	9	N
10	N	10	N	10	N	10	N	10	S
11	N	11	N	11	N	11	N	11	N
12	N	12	N	12	N	12	N	12	N
13	N	13	N	13	N	13	N	13	N
14	N	14	N	14	S	14	N	14	N
15	N	15	S	15	N	15	N	15	N
16	N	16	N	16	N	16	N	16	S
17	N	17	N	17	N	17	N	17	N
18	N	18	N	18	N	18	N	18	N
19	N	19	N	19	N	19	N	19	N
20	N	20	N	20	N	20	N	20	N
21	N	21	N	21	N	21	N	21	N
22	N	22	N	22	N	22	N	22	N
23	N	23	N	23	N	23	N	23	N
24	N	24	N	24	S	24	N	24	N
25	N	25	N	25	N	25	N	25	N
26	N	26	N	26	N	26	N	26	N
27	N	27	N	27	N	27	N	27	N
28	N	28	N	28	N	28	N	28	N
29	N	29	N	29	N	29	N	29	S
30	N	30	N	30	S	30	N	30	N
31	N	31	N	31	N	31	N	31	S
32	N	32	N	32	N	32	N	32	N

**Quadro 29** – Necessidade de uso complementar de clonidina conforme grupos, sim (S) e não (N)

Grupo C		Grupo M		Grupo MC		Grupo D		Grupo DC	
1	N	1	N	1	N	1	N	1	N
2	N	2	N	2	N	2	N	2	N
3	N	3	N	3	N	3	N	3	N
4	N	4	N	4	N	4	N	4	N
5	N	5	N	5	N	5	N	5	N
6	N	6	N	6	N	6	N	6	N
7	N	7	N	7	N	7	N	7	N
8	N	8	N	8	N	8	N	8	N
9	N	9	N	9	N	9	N	9	N
10	N	10	N	10	N	10	N	10	N
11	N	11	N	11	N	11	N	11	N
12	N	12	N	12	N	12	N	12	N
13	N	13	N	13	N	13	N	13	N
14	N	14	N	14	N	14	N	14	N
15	N	15	N	15	N	15	N	15	N
16	N	16	N	16	N	16	N	16	N
17	N	17	N	17	N	17	N	17	N
18	N	18	N	18	N	18	N	18	N
19	N	19	N	19	N	19	N	19	N
20	N	20	N	20	N	20	N	20	N
21	N	21	N	21	N	21	N	21	N
22	N	22	S	22	N	22	N	22	N
23	N	23	N	23	N	23	N	23	N
24	N	24	N	24	N	24	N	24	N
25	S	25	N	25	N	25	N	25	N
26	S	26	N	26	N	26	N	26	N
27	N	27	N	27	N	27	N	27	N
28	N	28	N	28	N	28	N	28	N
29	N	29	N	29	N	29	N	29	N
30	N	30	N	30	N	30	N	30	N
31	S	31	N	31	N	31	N	31	N
32	S	32	N	32	S	32	N	32	N



**Quadro 30** - Incidência de queixa de angina durante o procedimento

Grupo C		Grupo M		Grupo MC		Grupo D		Grupo DC	
1	N	1	N	1	N	1	N	1	N
2	N	2	N	2	N	2	N	2	N
3	N	3	N	3	N	3	N	3	N
4	N	4	N	4	N	4	N	4	N
5	N	5	N	5	N	5	N	5	N
6	N	6	N	6	N	6	N	6	N
7	N	7	N	7	N	7	N	7	N
8	N	8	N	8	N	8	N	8	N
9	S	9	N	9	N	9	N	9	N
10	N	10	N	10	N	10	N	10	N
11	N	11	N	11	N	11	N	11	N
12	N	12	N	12	N	12	N	12	N
13	N	13	N	13	N	13	N	13	N
14	N	14	N	14	N	14	N	14	N
15	N	15	N	15	S	15	N	15	N
16	N	16	S	16	N	16	N	16	N
17	N	17	N	17	N	17	S	17	S
18	N	18	N	18	N	18	N	18	N
19	S	19	N	19	N	19	N	19	N
20	N	20	N	20	N	20	N	20	N
21	N	21	N	21	N	21	N	21	N
22	N	22	S	22	N	22	N	22	N
23	N	23	N	23	N	23	N	23	N
24	N	24	N	24	N	24	N	24	S
25	N	25	N	25	N	25	N	25	N
26	N	26	N	26	N	26	N	26	N
27	N	27	N	27	N	27	N	27	N
28	N	28	N	28	N	28	N	28	N
29	N	29	N	29	N	29	N	29	S
30	N	30	N	30	S	30	N	30	N
31	N	31	N	31	N	31	N	31	N
32	N	32	S	32	S	32	N	32	N

**Quadro 31** – Prevalência do uso de betabloqueadores, sim (S), não (N) e não sei (NS)

Grupo C		Grupo M		Grupo MC		Grupo D		Grupo DC	
1	N	1	S	1	N	1	N	1	N
2	S	2	S	2	N	2	S	2	N
3	N	3	S	3	NS	3	N	3	S
4	S	4	N	4	N	4	S	4	N
5	N	5	S	5	S	5	N	5	S
6	S	6	NS	6	S	6	N	6	N
7	N	7	N	7	S	7	N	7	N
8	S	8	N	8	N	8	S	8	N
9	S	9	N	9	S	9	S	9	N
10	N	10	S	10	N	10	S	10	S
11	NS	11	N	11	N	11	S	11	N
12	N	12	N	12	S	12	NS	12	S
13	N	13	N	13	S	13	N	13	N
14	S	14	S	14	N	14	N	14	S
15	N	15	S	15	S	15	S	15	S
16	S	16	N	16	N	16	S	16	N
17	S	17	S	17	N	17	S	17	S
18	S	18	N	18	S	18	S	18	NS
19	S	19	N	19	S	19	S	19	S
20	NS	20	S	20	N	20	S	20	NS
21	S	21	N	21	N	21	N	21	NS
22	N	22	N	22	N	22	S	22	N
23	N	23	S	23	S	23	N	23	N
24	N	24	S	24	N	24	S	24	S
25	N	25	S	25	N	25	N	25	N
26	N	26	S	26	S	26	S	26	S
27	S	27	N	27	N	27	N	27	S
28	S	28	S	28	NS	28	N	28	N
29	N	29	N	29	N	29	N	29	S
30	S	30	S	30	S	30	S	30	N
31	NS	31	N	31	N	31	N	31	S
32	N	32	N	32	N	32	S	32	N

**Quadro 32** – Randomização conforme grupos: grupo C (C); grupo M (M); grupo MC (MC); grupo D (D); grupo DC (DC)

1	M	33	M	65	M	97	DC	129	MC
2	C	34	MC	66	C	98	DC	130	C
3	D	35	MC	67	MC	99	M	131	C
4	C	36	C	68	D	100	D	132	D
5	MC	37	M	69	D	101	M	133	D
6	C	38	DC	70	M	102	MC	134	DC
7	D	39	D	71	MC	103	M	135	MC
8	MC	40	DC	72	M	104	MC	136	DC
9	MC	41	MC	73	C	105	D	137	C
10	C	42	MC	74	DC	106	M	138	D
11	C	43	MC	75	M	107	C	139	D
12	D	44	M	76	MC	108	DC	140	DC
13	DC	45	DC	77	C	109	MC	141	D
14	MC	46	MC	78	M	110	D	142	MC
15	D	47	C	79	M	111	DC	143	M
16	DC	48	C	80	D	112	DC	144	M
17	MC	49	M	81	D	113	DC	145	C
18	C	50	MC	82	DC	114	D	146	D
19	M	51	D	83	C	115	M	147	C
20	C	52	DC	84	C	116	D	148	D
21	DC	53	MC	85	DC	117	D	149	D
22	C	54	C	86	MC	118	M	150	D
23	MC	55	DC	87	C	119	M	151	M
24	MC	56	M	88	DC	120	D	152	MC
25	M	57	DC	89	C	121	DC	153	M
26	M	58	C	90	M	122	D	154	M
27	DC	59	DC	91	DC	123	D	155	C
28	MC	60	MC	92	MC	124	D	156	DC
29	M	61	DC	93	M	125	MC	157	C
30	C	62	D	94	MC	126	DC	158	D
31	DC	63	M	95	D	127	MC	159	M
32	C	64	DC	96	D	128	DC	160	C