

Clonidina na Cineangiografias Coronárias: Efeitos Sedativos sobre a Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

Clonidine in Cineangiography: Sedative Effects on Blood Pressure and Heart Rate

Jedson dos Santos Nascimento, Norma Sueli Pinheiro Módolo, Heitor Ghissoni de Carvalho, Edilma Maria Lima Dórea, Kleber Pimentel Santos

Hospital Santa Isabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia - Salvador, BA

Objetivo: Avaliar os efeitos da clonidina sobre a frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e sedação de pacientes submetidos à cineangiografias coronárias.

Métodos: Um ensaio clínico prospectivo, duplo cego, randomizado, controlado, foi realizado com 62 pacientes submetidos a cineangiografias eletivas, divididos em dois grupos: grupo clonidina que utilizou 0,8 µg/kg desta droga, e o grupo controle que utilizou solução fisiológica a 0,9%. A sedação foi avaliada com base na escala de Ramsay e o consumo de meperidina 0,04 mg/kg que foi utilizada nos pacientes que apresentaram agitação ou ansiedade durante o procedimento. A PA invasiva, a FC e o escore de sedação, de acordo com a escala de Ramsay, foram analisados a cada 5 minutos e quatro diferentes momentos foram considerados para avaliação: M1- início do exame; M2- 5 minutos após o início do exame; M3- mediana do tempo do exame e M4 - final do exame.

Resultados: O grupo clonidina apresentou maior estabilidade da PA e FC e eficácia na sedação, enquanto o grupo controle apresentou um maior consumo de meperidina ($p < 0,05$). Na análise estatística, para inferência das variáveis contínuas foi utilizado o teste T ou Mann-Whitney e χ^2 ou Teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas.

Conclusão: Este trabalho mostrou que, nos pacientes submetidos à cineangiografias coronárias, a utilização da clonidina foi eficaz tanto no controle da PA e FC quanto em proporcionar uma sedação consciente.

Palavras-chave: Clonidina, sedação, cineangiografias coronárias, anestesia.

Objective: To evaluate the effects of clonidine on heart rate (HR), and blood pressure (BP) as well as its sedative effect on patients submitted to a cineangiography.

Methods: A randomized, controlled, double blind, prospective clinical trial was conducted on 62 patients submitted to an elective cineangiography. The patients were divided in two groups: the clonidine group, that were administered a 0.8 µg/kg dose of this drug and the control group, that were administered a 0.9% saline solution. Sedation was evaluated based on the Ramsay Scale and the administration of a 0.04 mg/kg dose of meperidine that was given to the patients who were agitated or anxious during the procedure. The invasive BP, HR and sedation score based on the Ramsay Scale were analyzed every 5 minutes and four different intervals were considered for the assessment: I1- start of the test; I2- 5 minutes after the start of the test; I3- median time of the test and I4- end of the test.

Results: The clonidine group presented better BP and HR stability and sedation efficacy while the control group presented a higher intake of meperidine ($p < 0.05$). In the statistical analysis, the inference of the continuous variables was calculated using the Student's t-test or Mann-Whitney test and the χ^2 or Fisher Exact Probability test was used for the categorical variables.

Conclusion: This study demonstrated that clonidine was an efficient means to control BP and HR and provided a conscious sedation for patients submitted to a cineangiography.

Key words: Clonidine, sedation, cineangiography, anesthesia.

Correspondência: Jedson dos Santos Nascimento •

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

E-mail: jedsonnascimento@terra.com.br

Recebido em 13/03/05; revisado recebido em 04/09/05; aceito em 30/09/05.

Artigo Original

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 coronariana um dos exames mais importantes para definir a decisão terapêutica¹.

Durante a realização da angiografia coronariana 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 coronariana¹.

A utilização de drogas que controlam a resposta simpática e trazem estabilidade cardiovascular parece ser muito útil, e a clonidina apresenta características farmacológicas que justificam um estudo nesta população²⁻⁸.

O controle da resposta autonômica no paciente com suspeita de doença coronariana já é realizado com o uso de betabloqueadores cuja eficácia é bem conhecida⁸. Os alfa₂ agonistas como a clonidina estão sendo estudados. No entanto a literatura carece de estudos do seu uso em procedimentos invasivos^{5,8}.

Particularmente na cineangiocoronariografia estudos sobre sedação neste procedimento são poucos e o conhecimento do uso de alfa₂ agonistas durante o mesmo é pobre²⁻⁸. Desta forma o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da clonidina sob a pressão arterial, frequência cardíaca e sedação nos pacientes submetidos à cineangiocoronariografia.

Métodos

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

Antes de assinar o consentimento informado os pacientes foram esclarecidos das rotinas do serviço e dos objetivos do presente trabalho. Foi também comunicado que ele poderia utilizar clonidina e seus possíveis benefícios durante o exame seriam avaliados.

Sessenta e dois pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 80 anos de idade foram admitidos para o estudo, os quais realizariam cineangiocoronariografia eletiva, todos com cintilografia miocárdica ou teste de esforço positivos para isquemia.

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

Os parâmetros utilizados neste estudo foram a pressão arterial (PA), a frequência cardíaca (FC) e o escore de sedação conforme a escala de Ramsay⁹ (Tab. 1).

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

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

ansiolítica.

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

Os pacientes foram divididos randomicamente utilizando o programa PEPI {[COMPUTER PROGRAMS FOR EPIDEMIOLOGISTS (PEPI)] by J.H. Abramson and Paul M. Gahlinger. Version 4.04x}, em dois grupos com sorteio de envelope selado, as seringas contendo a droga eram preparadas por um pesquisador que não fosse avaliar o paciente. Ao grupo clonidina foi administrado 0,8 µg/kg de clonidina diluído em 5 ml de água destilada, pela via venosa e o grupo controle recebia 5 ml de solução fisiológica 0,9%, ambos com seringas-padrão.

A punção da artéria femoral foi escolhida para os pacientes internados no hospital e a dissecação da artéria braquial para os pacientes ambulatoriais. Após, os pacientes eram também monitorizados com oximetria de pulso e eletrocardiografia contínua, e iniciada a avaliação. A FC, PA e sedação eram avaliadas do início da injeção venosa e a cada 5 minutos até o final do procedimento.

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

As complicações avaliadas foram bradicardia e hipotensão.

Com relação à sedação, por questões éticas, a meperidina 0,04 mg/kg foi utilizada nos pacientes que continuaram agitados ou ansiosos após dez minutos do início do exame. Sendo a utilização desta droga um dos parâmetros de eficácia sedativa da clonidina.

Após o término do exame os pacientes eram observados no mínimo durante uma hora e no máximo quatro horas, e poderiam manter-se internados caso houvesse indicação devido a gravidade da patologia ou quando da abordagem da artéria femoral devido a necessidade de repouso e imobilização.

1. Paciente ansioso, agitado ou impaciente
2. Paciente cooperativo, orientado e tranquilo
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 a um toque leve na glabella ou a um estímulo sonoro auditivo

Tabela 1 - Escala de Ramsay⁹

Os pacientes que realizavam o exame via femoral teriam alta cerca de 24 horas após o procedimento, obviamente se o diagnóstico da cineangiografia o permitisse.

Os pacientes ambulatoriais que eram abordados com a dissecação da artéria braquial poderiam ser liberados do hospital, caso não ocorressem complicações, durante o procedimento, ou gravidade de lesões coronarianas que justificassem seu internamento. Estes também eram informados que deveriam retornar para o serviço caso acontecesse qualquer complicação.

Na apresentação dos resultados variáveis contínuas foram descritas através de média e mediana, variáveis categóricas através de percentual. Para inferência, o teste T ou Mann-Whitney foram utilizados nas variáveis contínuas, e o χ^2 ou Teste Exato de Fisher para variáveis categóricas. Adotando-se um α de 5% (Erro tipo I).

Resultados

Nenhuma diferença foi observada nos grupos estudados com relação ao sexo, idade, peso, altura ou índice de massa corpórea (Tab. 2).

O estudo foi realizado durante seis meses, dos meses de

julho a dezembro do ano de 2004.

Os pacientes do grupo clonidina apresentaram uma menor variação da FC e PA que os pacientes do grupo controle (Fig. 1).

Com relação à FC, a análise estatística dos grupos em cada momento, comprovou que no M4 o grupo controle apresentou valores maiores que o grupo clonidina ($p < 0,05$), não havendo diferenças significativas nos momentos anteriores. Na análise das diferenças entre os momentos em cada grupo, os resultados foram estatisticamente avaliados o grupo clonidina apresentou $M1 = M2 = M3 = M4$ enquanto o grupo controle $M4 > (M1 = M3) > M2$ (Fig. 1).

Na pressão arterial sistólica (PAS), a comparação dos grupos em cada momento demonstrou que apenas em M1 os grupos não diferiram, e nos momentos posteriores o grupo controle apresentou valores estatisticamente superiores ($p < 0,05$) ao grupo clonidina. Na análise estatística das diferenças entre os momentos em cada grupo, o grupo clonidina apresentou $M1 > (M2 = M3 = M4)$ enquanto no grupo controle $M1 > (M2 = M3) > M4$ (Fig. 1).

Na pressão arterial diastólica (PAD) a análise das diferenças entre os grupos em cada momento, revelou que apenas em M1 os grupos foram semelhantes sendo que em M2, M3 e

	Idade* (anos)	Peso* (kg)	Altura* (m)	Índice de massa corpórea* (m ²)	Sexo M/F(n)
Clonidina (0,8 µg/kg)	61,07 ± 11,07	67,10 ± 12,09	1,63 ± 7,68	25,01 ± 3,59	17/14
Controle (Solução fisiológica a 0,9%)	59,50 ± 10,68	67,13 ± 10,72	1,65 ± 9,17	24,4 ± 3,40	18/13
	p > 0,50	p > 0,10	p > 0,50	p > 0,10	p > 0,50

*Não houve diferença significativa entre os grupos. *Valores expressos em média ± desvio padrão*

Tabela 2 - Atributos antropométricos e distribuição do sexo

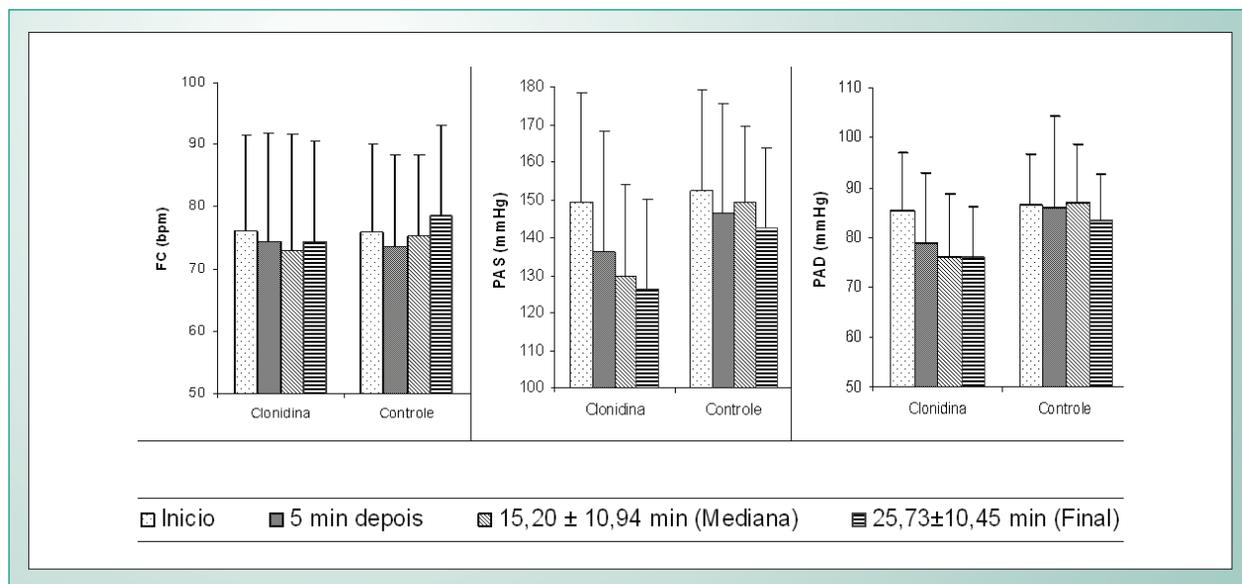


Fig. 1 - Frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) (Medidas e desvios-padrão).

Artigo Original

M4 o grupo controle apresentou valores maiores que o grupo clonidina ($p < 0,05$). Na diferença entre os momentos em cada grupo, o grupo clonidina apresentou $M1 > (M2 = M3 = M4)$ e o grupo controle $M3 > (M1 = M2) > M4$ (Fig. 1).

Com relação ao comportamento sedativo o consumo de meperidina foi maior no grupo controle havendo doze pacientes que utilizaram este recurso contra quatro pacientes no grupo clonidina ($p < 0,05$) (Fig. 2). Os escores de sedação entre os dois grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa (Fig. 3).

Com relação aos momentos do estudo a média do tempo do exame foi $25,73 \pm 10,45$ min. E o momento três, que foi a mediana do tempo do exame, foi de $15,20 \pm 10,94$ min.

Nenhum paciente apresentou hipotensão que necessitasse de tratamento e apenas dois pacientes que utilizaram

clonidina precisaram tratar bradicardia com atropina 0,01 mg/kg, no entanto sem significância estatística.

Dos pacientes submetidos a este estudo apenas 3 mantiveram-se internados e isto devido a gravidade das lesões coronarianas, sendo que destes um era ambulatorial.

Discussão

A clonidina mostrou ser uma droga efetiva no controle da PA e FC tendo um efeito sedativo discreto, o que é desejável no laboratório de hemodinâmica.

Para o cálculo de tamanho amostral foram usados os seguintes parâmetros: erro α 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.

A monitorização invasiva da PA, via femoral ou braquial, é rotineira na cineangiogramia e é um método muito fidedigno de avaliação da pressão sangüínea.

Foi empregada a escala de Ramsay para avaliação da sedação, pois a mesma é bastante utilizada por diversos autores e trabalhos em anestesiologia e terapia intensiva e tem mostrado ser um método consagrado em qualidade de avaliação de sedação⁹⁻¹¹.

Como o tempo médio do exame foi $25,73 \pm 10,45$ min, quatro avaliações pontuais neste intervalo foram suficientes para contemplar a maior parte das variações existentes.

A dose de clonidina de $0,8 \mu\text{g/kg}$ é menor que a utilizada

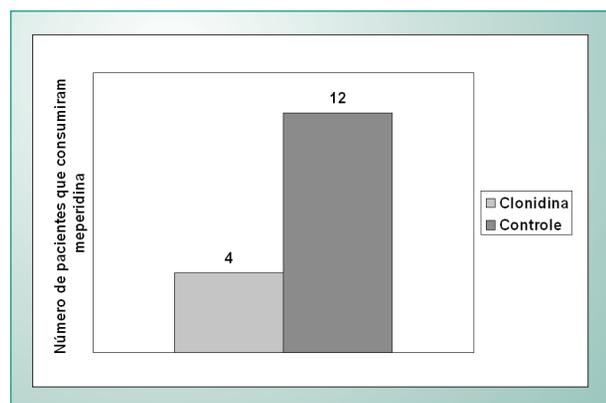


Fig. 2 - Consumo de meperidina durante a sedação.

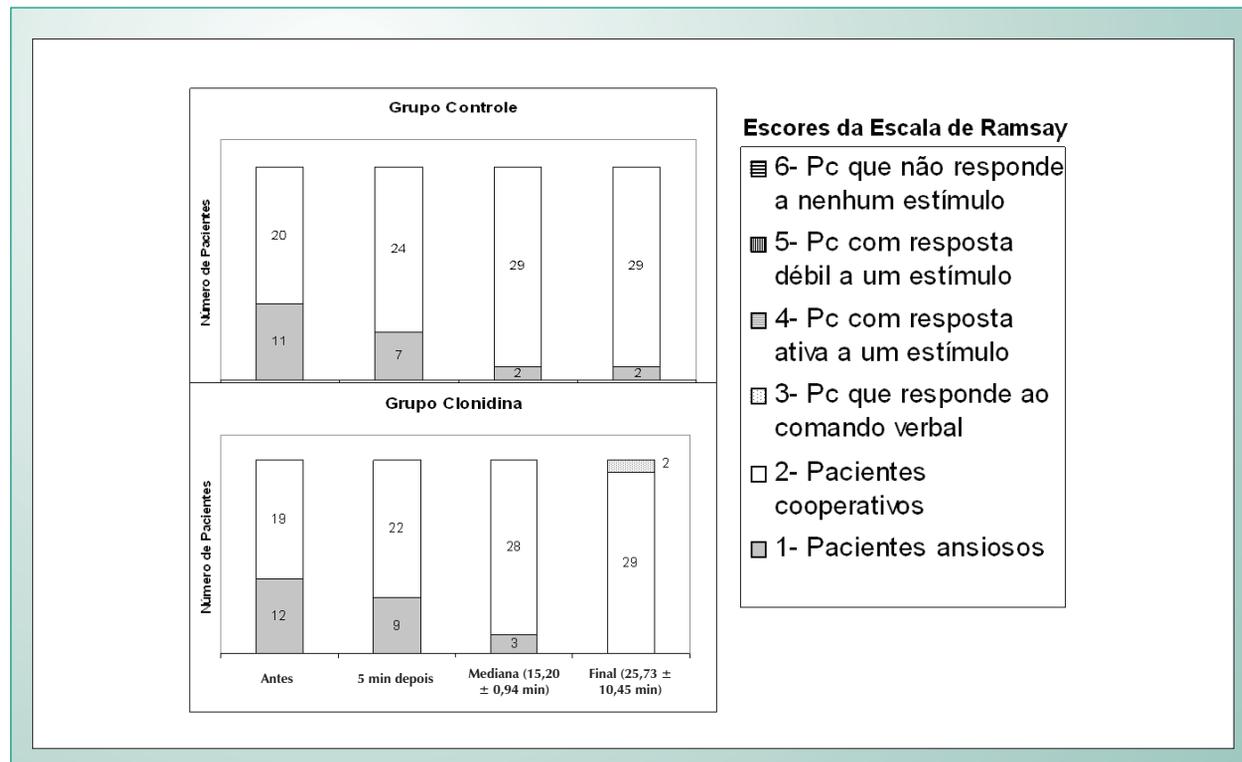


Fig. 3 - Escores de sedação conforme escala de Ramsay.

na literatura (habitualmente maior que 1µg/kg). Alguns autores defendem que doses, como a usada neste trabalho, são efetivas no controle da PA e FC^{12,13}.

Com relação à bradicardia e hipotensão que seriam as complicações mais esperadas com o uso da clonidina, não se observou nenhum paciente com hipotensão e apenas dois pacientes que apresentaram bradicardia, não apresentando significância estatística.

Com relação ao comportamento da FC e PA o grupo clonidina teve médias e desvios-padrão com menor variação (Fig. 1). Da mesma forma tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica diminuíram progressivamente no grupo clonidina enquanto no grupo controle os valores mantiveram-se mais elevados e com maior variação entre os momentos.

A presença de um momento controle (M1) foi importante, pois validou a homogeneidade dos grupos antes da interferência do pesquisador. Todos os parâmetros avaliados foram semelhantes entre os dois grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

O M2 nos trouxe a idéia de que haveria um efeito imediato da clonidina pela via venosa e, pelo menos a pressão arterial, apresentou diferença estatisticamente significativa na comparação dos grupos neste momento ($p < 0,05$) (Fig. 1).

No M3 houve diferença estatística da PA entre os dois grupos ($p < 0,05$), a FC apresentava valores menores no grupo clonidina, no entanto sem significância estatística ($p > 0,05$) (Fig. 1).

No M4 tanto a PA quanto a FC apresentavam diferenças estatísticas ($p < 0,05$) entre os grupos (Fig. 1).

É interessante ressaltar a importância da diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio no paciente que tem doença arterial coronariana, pois nele quanto maior a frequência cardíaca e a pressão arterial, maior o trabalho do coração e maior o risco de isquemia¹.

Obviamente desde que os valores da FC e PA se mantenham dentro dos limites fisiológicos isto é interessante, pois se houver hipotensão o risco de isquemia aumenta. Como nenhum paciente neste grupo apresentou hipotensão presumimos que a dose da clonidina utilizada foi satisfatória.

Alguns autores referem-se ao potencial dos alfa₂ agonistas, como a clonidina, de diminuir a morbidade cardiovascular^{14,15}. Este ponto ainda é controverso e necessita de maior número de trabalhos com boa qualidade metodológica e com número maior de pacientes para chegar a conclusões mais concretas.

Não existe consenso na literatura sobre sedação de pacientes no laboratório de hemodinâmica, no entanto alguns autores descrevem a necessidade de haver cooperação durante o exame e questionam se a sedação poderia tirar a responsabilidade dos pacientes e prejudicar a realização do procedimento¹⁶.

Este aspecto pode ser contestado pela existência da técnica da sedação consciente. Define-se sedação consciente como o 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 função respiratória sem ajuda ou estimulação^{16,17}.

A clonidina tem efeito sedativo que depende da dose utilizada e o seu sítio de ação é o *locus ceruleus*, pequeno núcleo neuronal localizado na parte superior do tronco cerebral. Este efeito já foi descrito por vários autores e é importante ressaltar que o efeito sedativo não é consequência de hipotensão ou qualquer efeito cardiovascular^{12,18}.

Por questões éticas foi necessário haver uma opção de sedação para os pacientes que se mantivessem ansiosos durante o procedimento. Por isso a opção da meperidina foi utilizada. Esta é uma droga muito utilizada para sedação em diversos procedimentos e representou, ao mesmo tempo, um parâmetro de avaliação da qualidade da sedação^{19,20}.

Pode-se alegar que a utilização da meperidina dificultaria a avaliação da sedação nos pacientes. No entanto 38% (12 pacientes) do grupo controle utilizaram este recurso e apenas 12% (4 pacientes) no grupo clonidina (Fig. 2). Certamente este foi o motivo de não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, na avaliação dos escores da escala de Ramsay (Fig. 3). Mas se considerarmos os pacientes que utilizaram a meperidina como ansiosos, o grupo controle passa a apresentar diferença ($p < 0,05$) com relação ao grupo clonidina.

Certamente, a diminuição da ansiedade influenciou a redução progressiva dos parâmetros avaliados. Isto foi observado com a existência do grupo controle, mas o grupo clonidina apresentou uma diminuição mais intensa e progressiva que o controle, o que sugere o papel da droga influenciando os dados cardiovasculares e sedativos, sendo que o efeito sedativo iniciou-se mais tardiamente que os efeitos cardiovasculares (Figs. 1 e 3).

Essa dissociação do efeito sedativo e do efeito cardiovascular da clonidina já foi descrita. No entanto, os trabalhos relatam que os efeitos da clonidina iniciam-se por volta de 10 a 15 minutos após sua injeção venosa. Neste trabalho com cinco minutos encontramos evidências de que havia influências pelo menos sobre a PA.

O número de trabalhos nacionais sobre sedação em cineangiografia é pequeno e com este trabalho esperamos contribuir para aumentar as experiências metodologicamente realizadas assim como melhorar o cuidado dos pacientes com risco coronariano.

Do ponto de vista prático, iniciamos a discussão da melhora da assistência médica do paciente que é submetido à cineangiografia. Hoje não existe consenso sequer se estes pacientes devem ser sedados¹⁶ e com este trabalho mostramos benefícios no controle da PA e FC, bem como não houve prejuízo técnico na realização do procedimento, pois os pacientes apesar de sedados, continuaram colaborativos.

Num próximo momento iremos comparar a clonidina com os benzodiazepínicos que já foram descritos na literatura para este procedimento, no entanto, ainda não foram comparados¹⁶.

Como este trabalho não tinha por objetivo avaliar morbimortalidade da cineangiografia associada

Artigo Original

a sedação, avaliamos as complicações associadas ao uso da droga neste procedimento, que foram a hipotensão e a bradicardia.

Portanto este trabalho mostrou que; nos pacientes submetidos à cineangiocoronariografia, a utilização da clonidina foi eficaz tanto no controle da PA e FC, quanto em proporcionar uma sedação consciente que é desejada para

este tipo de procedimento.

Agradecimentos

Agradecemos ao amigo professor Carlos Wilson Marques pelos préstimos durante a elaboração deste trabalho.

Referências

1. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Preoperative evaluation of patients with, or at risk of, coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2002; 89(5):747-59.
2. Ambrose C, Sale S, Howells R, et al. Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. *Br J Anaesth* 2000; 84(6): 794-6.
3. Ellis JE, Drijvers G, Pedlow S, et al. Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympatholysis. *Anesth Analg* 1994; 79: 1133-40.
4. Stevens RD, Burri H, Tramèr MR. Pharmacologic Myocardial Protection in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Quantitative Systematic Review. *Anesth Analg* 2003, 97(3): 623-33.
5. Talke P. Pharmacodynamics of alpha2-adrenoceptor agonists. In: Alpha2-adrenoceptor agonists in Anaesthesia and Intensive Care. *Baillieres Clin Anaesthesiol* 2000; 14(2),271-83.
6. Taittonen MT, Kirvella OA, Aantaa R, Kanto J. Cardiovascular and metabolic responses to clonidine and midazolam premedication. *Euro J Anesth* 1997; 14(2): 190-6.
7. Taittonen MT, Kirvella OA, Aantaa R, Kanto J. The effect of clonidine or midazolam premedication on perioperative responses during ketamine anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87(1): 161-7.
8. Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003; 114(9): 742-52.
9. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974; 2: 656-9.
10. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, et al. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med* 2000; 26(3):275-85.
11. Watson BD, Kane-Gill SL. Sedation assessment in critically ill adults: 2001-2004 update. *Ann Pharmacother* 2004; 38(11): 1898-906.
12. Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusion in humans; *Br J Anaesth* 2001; 86(1): 5-11.
13. Bergendahl HTG, Eksborg S, Lönnqvist PA. Low-dose intravenous clonidine in children: plasma concentrations and haemodynamic response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(3):381-4.
14. Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, et al. Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology* 2002; 96(2): 323-9.
15. Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003; 114(9): 742-52.
16. Baris S, Karakaya D, Aykent R, Kirdar K, Sagkan O, Tur A. Comparison of midazolam with or without fentanyl for conscious sedation and hemodynamics in coronary angiography. *Can J Cardiol* 2001; 17(3): 277-81.
17. Hall SC. Practical solutions for difficult problems I – Pediatric anesthesia outside the operation room. *Anesthesiology Clinics of North America* 1996; 14(2): 385-405.
18. Stermer E, Gaitini L, Yudashkin M, et al. Patient-controlled analgesia for conscious sedation during colonoscopy: a randomized controlled study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000; 51(3):278-81.
19. Marriott P, Laasch H-U, Wilbraham L, et al. Conscious sedation for endoscopic and non-endoscopic interventional gastrointestinal procedures: meeting patients' expectations, missing the standard. *Clin Radiol* 2004; 59(2):180-5.
20. Quintin L, Chignone M. Risk associated with perioperative use of alpha2-adrenoceptor agonists. In: Alpha2-adrenoceptor agonists in anaesthesia and Intensive Care. *Baillieres Clin Anaesthesiol* 2000; 14(2): 349-68.