

## Midazolam: Avaliação Clínica como Agente Indutor em Anestesia Geral

J. P. Lauda<sup>1</sup>

Lauda J P – Midazolam in general anesthesia.

Midazolam was used as a general anesthesia induction agent in forty-four patients submitted to several surgeries.

The parameters studied were: induction time (loss of palpebral and corneal reflexes), presence or absence of apnea, tissue tolerance, systolic and diastolic blood pressure, cardiac rate, and PAS x FC product. These parameters were measured four times: in the pre-anesthetic period, in the operating room before the induction of anesthesia, immediately after the induction and after tracheal incubation.

It was observed longer induction time and often apnea. It causes good cardiovascular stability even during and after tracheal incubation which was demonstrated by a few alterations in the parameters measured.

No patient complained of pain during the intravenous injection of the drug and we had no vascular complication.

It was concluded that midazolam is an efficient induction agent for general anesthesia when associated with efficient pre-medication or powerful analgesic or inhalational agents.

Key Words: COMPLICATIONS: cardiocirculatory; HYPNOTICS: benzodiazepine; midazolam; INDUCTION; TRACHEAL INCUBATION

O midazolam é um benzodiazepínico com efeito ansiolítico, sedativo, hipnótico, relaxante muscular e anticonvulsivante. Ele não produz irritação tecidual por ser hidrossolúvel, diferenciando-se dos demais benzodiazepínicos pela curta duração do seu efeito.

O midazolam é o único benzodiazepínico hidrossolúvel disponível, sendo, com seu emprego, menos frequentes as complicações de origem vascular, provocando também pouca dor durante a injeção venosa. Além disso, produz amnésia anterógrada, estabilidade hemodinâmica e indução rápida. Entretanto, em doses elevadas pode causar apnéia.

Como alternativa dos barbitúricos, o midazolam tem sido proposto na indução da anestesia<sup>1</sup>.

Na indução clássica com barbitúrico, relaxante muscular, laringoscopia e intubação traqueal, ocorre importante aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, levando a um maior consumo de oxigênio pelo miocárdio.

Diversos métodos têm sido recomendados para atenuar esta ocorrência, incluindo o uso de alfa e beta-bloqueadores adrenérgicos, anti-hipertensivos e lidocaína por via venosa.

A indução da anestesia com midazolam ou diazepam está associada a respostas cardiovasculares às manobras de intubação traqueal mais discretas e atenuadas<sup>2,3</sup>. Neste estudo procurou-se observar o midazolam sobretudo com referência aos aspectos cardiovasculares e a qualidade de indução.

### METODOLOGIA

Quarenta e quatro pacientes ASA I e II, submetidos à anestesia geral para procedimentos cirúrgicos diversos, sendo 17 do sexo masculino (36,84%) e 27 do feminino (61,36%), com idade média de 41,47 ± 16,80 anos e peso médio de 65,75 ± 10,58 kg, todos brancos, foram estudados.

*Trabalho apresentado ao término do Curso de Especialização em Anestesiologia no CET/SBA da Universidade Federal de Santa Maria, RS*

*1 Médico em Especialização, 1986*

*Correspondência para João Pedro Lauda  
Rua Appel, 800/105- Fátima  
97015- Santa Maria, RS*

*Racebido em 5 de julho de 1988  
Aceito para publicação em 6 de julho de 1988  
© 1989, Sociedade Brasileira de Anestesiologia*

Na véspera da cirurgia, durante a visita pré-anestésica, os pacientes eram instruídos quanto aos tipos de anestesia e eram obtidos os consentimentos. Em seguida eram registradas a pressão arterial sistólica (PAS), a diastólica (PAD) e a frequência cardíaca (FC) e prescrita a medicação pré-anestésica, diazepam 10 mg por via muscular, uma hora antes da indução da anestesia.

Na sala de cirurgia era puncionada uma veia no dorso da mão. Instalava-se solução glicosada a 5%, à velocidade de 10 ml x kg<sup>-1</sup> x h<sup>-1</sup> e registravam-se a PAS, a PAD e a frequência cardíaca. A seguir, administrava-se O<sub>2</sub> a 100% sob máscara e injetava-se 0,1 mg de fentanil. Após três minutos de O<sub>2</sub> injetava-se midazolam (0,2 mg x kg<sup>-1</sup>) "in bolus".

Cronometrava-se o tempo do início da injeção até a perda dos reflexos palpebral e corneano, que foi considerado o tempo de indução. Em seguida, registravam-se a PAS, a PAD e a frequência cardíaca, observando-se a ventilação pelos movimentos do tórax.

Seguia-se a curarização com succinilcolona (1,0 mg. kg<sup>-1</sup>) e laringoscopia direta com intubação orotraqueal. Imediatamente após insuflação do balonete do tubo registravam-se a PAS, a PAD e a frequência cardíaca. Após a insuflação do balonete ocorre o pico máximo de resposta cardiocirculatória após laringoscopia e intubação traqueal<sup>4</sup>.

Para a análise estatística dos resultados utilizou-se o teste *F* de Snedecor-Fischer<sup>5</sup>.

## RESULTADOS

Todos os pacientes perderam os reflexos palpebral e corneano num tempo médio de 82,95 ± 30,46 s, com extremos entre 30 e 140s.

Dos quarenta e quatro pacientes avaliados, trinta e seis (81,81%) apresentaram apnéia.

Os dados relativos à avaliação cardiocirculatória estão expostos na Tabela I. Conforme se observa na Tabela I, os valores médios obtidos para PAS,

PAD e PAS X FC nos tempos habituais, pré-indução, pós-indução, não diferem estatisticamente entre si, mas diferem se comparados aos dados médios obtidos após a intubação traqueal. Os valores obtidos referentes à frequência cardíaca não diferem estatisticamente entre si em nenhum dos quatro tempos; cabe salientar que os valores encontrados após a intubação traqueal são maiores, mas não foram estatisticamente significativos.

Todas as anestésias transcorreram sem anormalidades e não se observou qualquer lesão vascular, bem como nenhum paciente queixou-se de dor durante a injeção.

## DISCUSSÃO

Tempo de indução – Neste estudo o tempo de indução variou de 30 a 140s, com tempo médio de 82,95 ± 30,46 s, o que está de acordo com Jensen e cols.<sup>6</sup>, em estudo semelhante em que encontraram 78 ± 15,3 s, com extremos de 50 e 110s.

Um tempo médio de 96s, em estudo semelhante, associando midazolam e fentanil e 143 s com midazolam isolado, foram descritos<sup>7</sup>.

Com midazolam (0,36 mg x kg<sup>-1</sup>) obteve-se perda de reflexos oculares, em média, de 82,30 s<sup>8</sup>.

Em pacientes pré-medicados com opióides, e fazendo-se fentanil (0,015 mg x kg<sup>-1</sup>) imediatamente antes da indução, o midazolam não tem prolongado o seu tempo de recuperação<sup>9</sup>.

Apnéia – Encontramos um elevado índice de apnéia (81,81%), que se explica pela medicação pré-anestésica e o uso do fentanil antecedendo ao uso do midazolam<sup>9-11</sup>.

Estudo com voluntários<sup>12</sup>, usando midazolam (0,15 mg x kg<sup>-1</sup>), mostrou diferenças significativas nas respostas de homens e mulheres. Com relação aos homens, 70% fizeram apnéia; as mulheres, apenas 10%. Não constatamos tal diferença.

Tabela I - Avaliação clínica cardiocirculatória dos 44 pacientes submetidos à anestesia geral com midazolam como agente indutor.

Parâmetros da avaliação clínica	Valores médios Prévia	Pré-indução	Pós-indução	Pós-intubação	
Pressão arterial sistólica	mmHg (kPa)	125,22 ± 11,90 (A) 16,55 ± 1,58	131,59 ± 14,93 (A) 17,50 ± 1,98	116,81 ± 12,89 (A) 15,53 * 1,71	155,45 ± 23,76 (B)* 20,67 ± 3,16
Pressão arterial diastólica	mmHg (kPa)	80,00 ± 9,40 (A) 10,64 ± 1,25	82,27 ± 9,61 (A) 10,94 ± 1,27	72,95 ± 11,72 (A) 9,70 * 1,55	98,63 ± 17,46 (B)* 18,12*2,32
F.C.		77,86 ± 8,60 (A)	81,22 ± 10,53 (A)	80,59 ± 10,95 (A)	91,54 ± 13,73 (A)
Produto PAS X FC		9753,63 ± 1442,50 (A)	10710,00 ± 1828,24 (A)	9410,00 ± 1625,77 (A)	14435,91 ± 3741,08 (B)*

\* As médias não seguidas horizontalmente da mesma letra diferem significativamente entre si pelo teste DMS para P < 0,05.

O midazolam causa depressão respiratória, dependendo da dose empregada e de drogas associadas.

Não foi observado nenhum caso de letargia e sedação prolongada, como relatado<sup>13</sup>.

*Avaliação cardiocirculatória* – A Tabela I mostra resultados que não fogem qualitativamente ao padrão habitual obtido com diversos métodos utilizados na indução da anestesia geral. Comparando nossos resultados com os de Boralessa e col.<sup>2</sup>, usando o midazolam na dose de 0,3 mg X kg<sup>-1</sup> associado a 50% de N<sub>2</sub>O: O<sub>2</sub>, verificamos que eles foram semelhantes. Esses autores constataram que as alterações na pressão arterial, provocadas pela intubação traqueal eram maiores e mais persistentes no grupo induzido com tiopental. No mesmo estudo a frequência cardíaca aumentou após o midazolam de 80 para 96 bpm, o que não coincide com os nossos resultados (Tabela I).

Após a laringoscopia e intubação traqueal a frequência cardíaca não se alterou, em discordância com nossos resultados, em que houve aumento de 80,59 ± 10,95 para 91,54 ± 13,73 bpm. Esta diferença deve ser devida ao uso de pancurônio, o que não ocorreu em nossos casos.

Quanto às pressões sistólica e diastólica, os resultados são concordantes. Já o tiopental, segundo o mesmo estudo<sup>2</sup>, não apresenta queda na pressão arterial estatisticamente significativa.

A resposta cardiocirculatória à laringoscopia e intubação traqueal cresce de importância em pacientes com doença cardíaca isquêmica, onde o equilíbrio da oferta e do consumo de oxigênio pelo miocárdio se encontra em limites muito estreitos. O produto da PAS X FC, apesar das divergências, traduz o consumo de O<sub>2</sub> pelo músculo cardíaco. Demonstrou-se que coronariopatas começam a acusar dor precordial quando o produto FC X PAS atinge a cifra de 22000<sup>14</sup>, e que a dor precordial resulta do aumento do

produto FC X PAS tanto pela taquicardia como pela hipertensão arterial sistólica.

Em pacientes pré-medicados com diazepam e atropina, e com a anestesia geral induzida com tiopental (5-7 mg x kg<sup>-1</sup>), a intubação traqueal induziu a um aumento do produto PAS X FC de 10857 para 20988<sup>15</sup>. Com midazolam o nível máximo após a intubação chegou a 14267 e 5 min após encontrava-se em 10547, em contraste com o grupo do tiopental, que ainda se mantinha próximo dos níveis máximos<sup>2</sup>. Nossos valores apresentaram-se semelhantes aos de Boralessa e col. (Tabela I).

*Tolerabilidade tecidual* – Um dos efeitos indesejáveis dos benzodiazepínicos são as lesões vasculares, que vão desde dor à injeção até tromboflebite, o que não observamos em nossos pacientes.

Na literatura constatam-se complicações vasculares com o midazolam numa incidência aceitável e ligeiramente maior que o tiopental<sup>16</sup>.

Outros autores<sup>9</sup> encontraram de 8 a 10% de tromboflebite, o que constitui índice significativamente menor do que o apresentado pelo diazepam.

Esta boa tolerabilidade tecidual do midazolam se deve à sua hidrossolubilidade, característica não observada nos benzodiazepínicos.

A indução da anestesia persiste como um dos períodos mais críticos do ato anestésico-cirúrgico.

O midazolam vem enriquecer o arsenal terapêutico do anestesista por ser uma droga segura e de boa tolerabilidade vascular. Tem efeito hipnótico rápido, pouca interferência no sistema cardiocirculatório e apresenta amnésia anterógrada. Sua curta ação, devido à ausência de metabólitos ativos, possibilita seu emprego em procedimentos rápidos, e associado a analgésicos potentes e/ou agentes inalatórios possibilita redução significativa dos paraefeitos da laringoscopia e intubação traqueal.

AGRADECIMENTOS – Ao prof. José Amilton Garcia Acosta, pela segura e eficiente orientação.  
Ao prof. Manoel Antônio Pereira Alvarez, responsável pelo CET-SBA.  
A Prof. Míriam Seligman de Menezes.  
Aos colegas residentes dos anos de 1984, 1985 e 1986.  
A minha esposa, acadêmica Maria Emi Bolson Lauda.  
Ao meu pai e colega, Prof Jorge Derly Lauda.

Lauda J P – Midazolam: avaliação clínica como agente indutor em anestesia geral.

O midazolam foi usado como indutor de anestesia geral em quarenta e quatro pacientes submetidos a cirurgias diversas.

Lauda JP – Midazolam: evaluación clínica como agente indutor en anestesia general.

El midazolam fué usado como indutor de anestesia general en cuarenta y cuatro pacientes sometidos a cirugías diversas.

Os parâmetros estudados foram: tempo de indução (perda dos reflexos palpebral e corneano), presença ou ausência de apnéia, tolerância tecidual, pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e produto PAS X FC. Estes parâmetros foram mensurados em quatro tempos: durante o pré-anestésico, ao chegar à sala de cirurgia, após a indução e após a intubação traqueal.

Observaram-se um tempo de indução prolongado e, freqüentemente, apnéia. Constatou-se boa estabilidade cardiovascular como resposta cardiocirculatória à intubação traqueal.

Nenhum paciente se queixou de dor durante a injeção venosa, nem se constatou qualquer complicação vascular.

Concluiu-se que o midazolam é uma alternativa eficaz para a indução da anestesia geral, quando for usada uma pré-medicação eficiente e/ou associado a analgésicos potentes ou agentes inalatórios.

Unitermos: COMPLICAÇÕES: cardiocirculatórias; HIPNÓTICOS: benzodiazepínico, midazolam; INDUÇÃO; INTUBAÇÃO TRAQUEAL

Los parámetros usados fueron: tiempo de inducción (pérdida de los reflejos palpebral y corneal), presencia o ausencia de apnea, tolerancia tecidual, presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), frecuencia cardíaca (FC) y producto PAS X FC. Estos parámetros fueron mensurados en cuatro tiempos: durante el pré-anestésico, al llegar a la sala de cirugía, después de la inducción y después de la intubación traqueal.

Se observó un prolongado tiempo de inducción y, frecuentemente, apnea. Se constató una buena estabilidad cardiovascular como respuesta cardiocirculatória a la intubación traqueal,

Durante la inyección venosa, ningún paciente se quejó de dolor, como tampoco fué constatada cualquier complicación vascular.

Se concluyó que el midazolam es una alternativa eficaz para inducción de anestesia general cuando sea usada una pre-medicación eficiente y/o asociado a analgésicos potentes o agentes inhalatórios.

#### REFERÊNCIAS

1. Samquist F H, Mathers W D, Brock-Utne J, Carr B, Canup C, Brown C R – A bioassay of a water-soluble benzodiazepine against sodium thiopental. *Anesthesiology* 1980; 52: 149-153.
2. Boralessa H, Senior D F, Whitwam J G – Cardiovascular response to incubation: a comparative study of thiopentone and midazolam. *Anesthesia*, 1983; 38: 623-627.
3. Samuelson P N, Reves J G, Kouchoukos N T, Smith L R, Dole K M – Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic disease. *Anesth and Analg*, 1981; 60: 802-808.
4. Duarte D F, Pederneiros S G, Linhares S, Collaço J – Alterações circulatórias provocadas pela intubação orotraqueal. Influência das várias técnicas de indução. *Rev Bras Anest*, 1981; 31 (5): 349-354.
5. Gomes F P – Curso de estatística experimental. São Paulo Ed, Nobel, 1966.
6. Jensen S, Schou-Olesen A, Huttel M S – Use of midazolam as an induction agent. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 605-607.
7. Fragen R J, Caldwell N J, Awakening characteristics following anesthesia induction with midazolam for short surgical procedures. *Arzneimittel-Forschung*, 1981; 31 (12a): 2261-2263.
8. Bergreen L, Eriksson I. Midazolam for induction of anesthesia in outpatients: a comparison with thiopentone. *Acts Anaesth Stand*, 1981; 25(6): 492-496.
9. Raves J G, Fragen R J, Vinik H R, Greenblatt D J – Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*, 1985; 62: 310-324.
10. Gemperle M, Kapp W. Midazolam and anesthesia. *Br J Clin Pharmacol*, 1983; 16: 187-190.
11. Kanto J, Sjoval S, Vouri A – Effect of different kinds of premeditation on the induction properties of midazolam. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 507-511.
12. Forster A, Gardaz J P, Suter P M, Gemperle M I V – Midazolam as an induction agent for anesthesia: a study in volunteers. *Br J Anaesth*, 1980; 52: 907-911.
13. Caldwell C B, Gross J B – Phystostigmine reversal of midazolam induced sedation. *Anesthesiology*. 1982; 57: 125-127.
14. Robinson B F – Relation of heart rate and systolic pressure to the onset of pain and angina pectoris. *Circulation*, 1967; 25: 1073.
15. Davies M J, Cronin K D, Cowie R W – The prevention of hypertension at incubation – a controlled study of intravenous hydralazine on patients undergoing intracranial surgery. *Anesthesia*, 1981; 36: 147-151.
16. Gamble J AS, Kavar P, Dundee J W, Moore J, Briggs L P – Evaluation of midazolam as an intravenous induction agent. *Anesthesia*, 1981; 36: 868-873.