

## Apnéia com Midazolam

Sr. Editor,

O relato de uma apnéia súbita após a injeção de 7,5 mg de midazolam, E. V., inserido no último número da Rev Bras Anest<sup>1</sup>, merece, a nosso ver, os seguintes reparos:

1) A dose preconizada como sendo "de sedação", para o midazolam, mencionada no decorrer do artigo, foi referida como a de 0,14 a 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>.

Num editorial da Saad<sup>2</sup>, são citados 66 mortes nos Estados Unidos com o uso deste produto como sedativo, num período de maio de 1986 até janeiro de 1988, conforme comunicações feitas ao FDA (Federal Drug Administration). As vítimas foram indivíduos submetidos a pequenas cirurgias ou a procedimentos endoscópicos, onde este agente foi empregado em lugar do diazepam. Estes óbitos foram atribuídos a parada cardíaca por depressão respiratória não percebida ou tratada tardiamente.

Muitas destas tragedias ocorreram a despeito de o FDA, já em novembro de 1987, ter lançado uma recomendação especial para que as doses venosas mais altas, inicialmente sugeridas para sedação em indivíduos despertos, fossem reduzidas para um máximo de 0,07 mg.kg<sup>-1</sup> em adultos jovens e a 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> em pacientes idosos.

Apesar deste alerta da FDA, os casos fatais continuaram a aparecer no ano seguinte.

Em virtude da divulgação destes dados, associada à legislação do FDA e as possibilidades de processos de "mal-practice", o uso deste fármaco por endoscopistas, dentistas e profissionais não ligados à área anestésica foi praticamente descontinuado nos EUA.

2) A paciente em pauta, pesando 70 kg, recebeu 7,5 mg de midazolam, quantidade bastante significativa, próxima das aconselhadas para anestésias por via venosa<sup>3,4</sup>.

3) Na avaliação feita por Reeves de 1.130 induções com midazolam, foi observada nesta série, uma inci-

dência de apnéia em 20% dos indivíduos. As doses aplicadas oscilaram em torno de 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>.

Levando-se em conta todos estes fatores, não deve constituir nenhuma surpresa a complicação descrita pelos colegas.

A recomendação, para evitar acidentes, é a de apenas se utilizar o midazolam, quando o objetivo for o de sedação, por injeções endovenosa fracionadas e intermitentes, de 0,75 a 1,5 mg por vez.

A observação cuidadosa do enfermo associada aos critérios de dosagem sugeridos acima, aplicados em incrementos espaçados, constituem, a nosso ver, a melhor e mais segura forma de se aproveitar ao máximo todas as vantagens que puderem ser obtidas com este potente tranquilizante.

Atenciosamente,

Armando Fortuna, TSA e Anibal de O. Fortuna, TSA  
Rua General Rondon, 42  
Caixa Postal 29  
11100- Santos - SP  
Brasil

### REFERÊNCIAS

1. Maranhão M V M, Maranhão M H - Apnéia após o emprego do midazolam em operação cesariana - Relato de um caso. Rev Bras Anest 1990; 40:4:285-286.
2. Editorial: Midazolam - is antagonism justified? Journal of the Society for Advancement of Anesthesia in Dentistry 1988; 7:4:93-94.
3. Pederneiras S G, Justo da Silva M C S A, Teixeira Filho N, Duarte D F - Uso do midazolam como agente de indução. Rev Bras Anest 1990; 40:4:271-275.
4. Jensen S, Schou-Olesen A, Huttel M S - Use of midazolam as an induction agent. Comparison with thiopental. Br J Anaesth 1982; 54: 604-607.
5. Reeves J G, Corssen G, Holcomb C - Comparison of two benzodiazepines for anesthesia induction, midazolam and diazepam. Canad Anaesth Soc J 1978;25:211-214.

## *Apnéia com Midazolam - Réplica*

Sr. Editor,

Quando do lançamento do midazolam no mercado nacional, utilizamos a dose preconizada por Kanto et al., que variava de 0,14-0,15 mg.kg<sup>-1</sup>. Com esta dose não obtivemos maiores alterações da função respiratória ou da cardiovascular. Em uma etapa posterior, já com uma experiência clínica bastante razoável com a droga, passamos a utilizar doses decrescentes deste benzodiazepínico, com a finalidade de produzir sedação e amnésia satisfatória em nossos pacientes submetidos a anestesia regional. De acordo com nossas observações esta dose situa-se em torno de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> venosa. Esta dose foi a utilizada em nossa paciente, naquele artigo. Acreditamos que a intensa depressão respiratória encontrada deveu-se a uma maior sensibilidade da paciente ao fármaco e não a uma superdosagem. Entre nós, Katayama et al.<sup>2</sup>, utilizando dose de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> de midazolam, venoso, obteve sedação e amnésia satisfatória, em pacientes submetidos a raquianalgesia, sem complicações. Sanders et al.<sup>3</sup>, utilizando dose inicial de 0,07 mg.kg<sup>-1</sup>, durante procedimentos endoscópicos, concluem que a dose para sedação satisfatória situa-se em torno de 0,093 mg.kg<sup>-1</sup>, 33% superior à utilizada inicialmente e bem próxima à utilizada por nós. Aitkenhead et al.<sup>4</sup>, em recente livro-texto, preconizam doses que variam de 0,035-0,105 mg.kg<sup>-1</sup> de midazolam com a finalidade

de de sedação. Como podemos observar, existe muita controvérsia com relação à dose e à forma de utilização do midazolam com a finalidade de sedação e amnésia. A preconizada pelos Drs. Fortuna é uma delas. Discordamos, entretanto, dos colegas, quando afirmam que a dose utilizada em nosso artigo é próxima da utilizada com finalidade hipnótica, visto que esta dose é de 0,3 mg.kg<sup>-1</sup>, amplamente utilizada, bem superior à usada por nós, que foi em tomo de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> 5,6,7.

Atenciosamente

Marcus Vinicius Maranhão, TSA

### REFERÊNCIAS

1. Kanto et al - Effect of different kinds of premeditation on the induction properties of midazolam. Br J Anaesth 1982; 54:507-511.
2. Katayama et al - Anestesia subaracnóidea para arterioscopia de joelho em regime ambulatorial. Rev Bras Anest 1990; 40(Suppl. 12).
3. Sanders L M et al - Comparison of diazepam with midazolam as i.v. sedation for outpatient gastroscopy. Br J Anaesth 1989; 63: 726-731.
4. Aitkenhead A R et al - Textbook of Anaesthesia. London. Churchill Livingstone, 1990:206.
5. Pederneiras S G et al - Uso do midazolam como agente de indução. Rev Bras Anest 1990; 40:271-273.
6. Braga A F A - Alterações cardiocirculatórias durante a indução anestésica. Rev Bras Anest 1990; 40 (Suppl. 12).
7. Oliva J L - Anestesia para cardiomioplastia. Rev Bras Anest 1990; 40 (Suppl. 12). "

## *Anestesia Venosa Regional. Alcalinização de Anestésicos Locais*

Senhor Editor,

Em carta anterior<sup>1</sup>, alertamos que a associação de bicarbonato de sódio com anestésicos locais para anestesia venosa regional só havia sido estudada em cães e unicamente do ponto de vista farmacocinético<sup>2</sup>.

Pois bem, foi recentemente publicado estudo sobre a influência da alcalinização da prilocaína, o melhor agente para essa técnica, na qualidade da anestesia de seres humanos<sup>3</sup>.

A adição de 5 ml de bicarbonato de sódio-8,4% a 40 ml de solução de prilocaína-0,5% eleva o pH desta de 6,40 para 7,75; isto melhora ligeiramente a inten-

sidade da anestesia, ao aumentar a quantidade de base não carregada presente. Com bupivacaína (pKa = 8,1) não se consegue aumentar eficientemente o pH da solução com bicarbonato de sódio; sem que haja precipitação. A prilocaína é estável em pH próximo de seu pKa (pKa = 7,9) e, assim, soluções que contenham quase 50% da droga-base podem ser injetadas.

Atenciosamente,

Almiro dos Reis Júnior, TSA  
Rua Bela Cintra, 2262/111  
01415- São Paulo - SP

## REFERÊNCIAS

1. Reis Júnior A - Anestesia venosa regional e associação de bicarbonato de sódio com anestésicos locais. Rev Bras Anest 1990; 40: 298-299.
2. Donchin Y, Ramu A, Olshwang D et al - Effect of sodium bicarbonate on the Kinetics of bupivacaine in I.V. regional anaesthesia in dogs. Br J Anaesth 1980; 52: 969-974.
3. Armstrong P, Brockway M, Wildsmith J A W - Alkalinisation of prilocaine for intravenous regional anaesthesia. Anaesthesia 1990; 45:11-13.

## Metodologia Científica

Senhor Editor,

Foi com grande satisfação, como professor de metodologia científica, que me deparei com um número da Revista Brasileira de Anestesiologia inteiramente dedicado a questões metodológicas do pensar e fazer científicos.

Li a totalidade dos artigos e alguns pontos me chamaram a atenção. Gostaria, desta forma, de poder lhe transmitir as minhas colocações a respeito dos mesmos.

Com relação ao artigo Planejamento Científico, de Luiz Fernando de Oliveira, inúmeras questões merecem ser levantadas. O autor na página 85, item 2.2.1 .b, a respeito do preconceito, ou tendenciosidade, dá alguns exemplos que não obrigatoriamente invalidam os respectivos trabalhos, Estes poderiam ser plenamente aceitáveis caso se referissem, respectivamente, às populações de pacientes cardiopatas de baixo risco ou a hipertensos jovens.

Na página 85, item 2.2.2. a, o autor afirmou: "As conclusões obtidas em uma amostra só podem ser estendidas à sua própria população". Nem sempre as populações estudadas e alvo coincidem. Com um bom controle da validade externa, os dados poderão ser generalizados a populações-alvo maiores que as estudadas. Inúmeros exemplos são encontrados nas literaturas científica e médica, em particular.

Na página 86, item 2.2.8. cabe lembrar que a causalidade, ou relação causa-efeito, nunca pode ser estabelecida através da correlação entre a variável estudada e o resultado observado. A correlação não tem por função ou característica a determinação deste tipo de relação.

Nas páginas 86-87, item 2.3, com relação a amostragem, vale salientar que várias abordagens podem ser feitas para se obter uma amostra. Um fator de extrema importância é a caracterização se a amostragem é probabilística ou não. A amostra é o produto de um processo de amostragem e não o processo em si. No item 2.3.1, sobre a utilização de números aleatórios, caso fosse utilizado o método proposto pelo

autor, o grupo-controle teria 18 pacientes e o de teste, 22 pacientes. Neste caso específico, seria mais simples realizar um sorteio entre os 40 indivíduos, dividindo-os em dois grupos.

Na página 87, item 2.4, relativo as modalidades de ensaio, várias delas foram omitidas, destacando-se os estudos de coorte. Com relação ao item 2.4.2, cabe salientar que nem todo estudo caso-controle é retrospectivo,

Na página 89, item 2.5.2, Projeto de Pesquisa, o autor apresenta uma série de recomendações quanto aos tópicos relativos a objetivos, material e métodos. Inúmeros outros itens importantes, tais como: identificação do projeto, revisão inicial da bibliografia, cronograma, orçamento e referências bibliográficas, devem ser igualmente apresentados pelos autores. O projeto de pesquisa é um todo e não apenas a antiga visão de um protocolo, que era restrita ao material e ao método.

Nos trabalhos clinico-experimentais, citados na página 89, item 3.4, espera-se que os autores sejam capazes de chegar a conclusões, a exemplo dos trabalhos básico-experimentais, item 3.5.

A utilização de recursos de pesquisa, citada na página 90, oriundos de empresas farmacêuticas, é certamente uma grande fonte de financiamento de projeto. Se montagem e a análise de dados foram feitas por estas mesmas empresas, os pesquisadores serão transformados em meros executores, com todos os riscos inerentes à tendenciosidade, tão bem abordados pelo próprio autor.

As referências bibliográficas, na página 90, de número 4 e 11, não foram citadas ao longo do texto. Entendo que a referência 4 deveria servir de base para o comentário do item 2.1.

Com relação aos anexos do artigo, seria interessante que viessem logo após o mesmo, e não ao final de toda a revista.

No artigo Pesquisa e Referências Bibliográficas, de Paulo Lavina e Jaime P. de Araújo Neto, os autores, na página 133, não comentam a utilização de acesso eletrônico a bases de dados bibliográficos

nacionais e internacionais, que facilitam, em muito, as pesquisas bibliográficas. No mesmo artigo, página 134, item c, a especificação e ordenação dos elementos bibliográficos sugeridas pelos autores são discordantes das normas utilizadas pela própria Revista, expressas na página II. O que mais chama a atenção, sem dúvida, é o fato de que em um artigo sobre Pesquisa e Referências Bibliográficas os autores não apresentaram qualquer referência bibliográfica.

No artigo Aspectos Éticos na Pesquisa Clínica, de Danilo Freire Duarte, o autor cita inúmeras fontes para destacar os diferentes aspectos éticos envolvidos no ato de pesquisar em área de saúde. Contudo, não se utilizou do principal instrument legal Brasileira nesta área, que é a Resolução nº 1, de 13 de junho de 1988, do Conselho Nacional de Saúde. No artigo relativo a Planejamento Científico, tal Resolução, tamanho é o

seu destaque, foi publicada como anexo. Muitos pontos levantados pelo autor estão plenamente esclarecidos na referida Resolução, principalmente no que se refere à utilização do Termo de Consentimento Pós-Infirmação.

Gostaria de reiterar a importância que publicações, como as que a sua Revista possibilitou neste número, tem para o estímulo e a melhoria da qualidade da investigação científica nacional. As questões e colocações por mim levantadas têm este mesmo objetivo, ou seja, o de permitir, cada vez mais, a construção conjunta do conhecimento.

Muito atentiosamente,

José Roberto Goldim  
Rua João Abott, 252, ap. 503  
90460- Porto Alegre - RS

## *Metodologia Científica. Nota do Editor*

Em meu nome e em nome do Conselho Editorial, agradeço a atenção e os comentários do Dr. Goldim sobre o número especial de 1990, que versou sobre Metodologia Científica.

Do ponto de vista de programação editorial, justifico como responsabilidade do Editor a colocação dos anexos ao final do número, e não após o texto "Planejamento Científico", porque mais de um artigo os citava.

Lamentavelmente, por problemas alheios à sua

própria vontade, o Dr. Luiz Fernando de Oliveira, autor do artigo Planejamento Científico, bastante comentado em sua carta, esteve impossibilitado de exercer o direito à réplica.

O espaço ficará aberto, no entanto, para uma futura manifestação, e para todas as demais contribuições sobre o assunto oriundas de nossos leitores.

Antonio Leite Oliva Filho  
Editor

## *Metodologia Científica - Réplica 1*

Senhor Editor,

Recebi sua carta (RBA 597/90) referente à crítica do Dr. José Roberto Goldim, a respeito do artigo da "Pesquisa e Referências Bibliográficas". Acho a crítica procedente, principalmente quando se refere à ausência de citação do acesso eletrônico à pesquisa bibliográfica. Numa fase em que a nossa biblioteca já funciona com computador e programas de pesquisa, realmente se torna importante a divulgação de mais este recurso. Quanto à ausência das referências bibliográficas, houve, de minha parte, como coordenador do número, uma falha de revisão final. Como eram

somente três referências que foram datilografadas em folha separada do texto principal, provavelmente não foram entregues à gráfica para montagem do número. Eu gostaria de, ao final desta carta resposta, apresentar as referências que faltaram.

Agradeço ao Dr. José Roberto Goldim os comentários apresentados. A crítica construtiva é sempre bem recebida, já que o nosso objetivo é aprimorar, como ele mesmo diz, o conhecimento conjunto.

Jaime Pinto de Araújo Neto  
Rua Kobe, 330  
22600- Rio de Janeiro - RJ

**REFERÊNCIAS**

1. Rey L - Planejar e Redigir Trabahos Científicos. São Paulo: Ed. Edgard Blücher 1987: 166-178.
2. Buarque de Holanda A. Novo Dicionário da Língua Portuguesa. 2ª Edição. Rio de Janeiro: Ed. Nova Fronteira 1986.
3. Ferreira A A. Escrevendo para Publicação. Rev Bras Anest 1987; 37:302-303.

## *Metodologia Científica - Replica 2*

Senhor Editor,

Com referência à carta do Dr. José Roberto Goldim, devo dizer que estou de pleno acordo que a resolução número 1 do Conselho Nacional de Saúde é o documento legal brasileiro de maior importância a respeito de Ética em Pesquisa Clínica. Esse trabalho não foi citado no artigo escrito por mim e publicado na Rev Bras Anest 1990; 40:137-139, porque ao escrevê-lo, no início de 1989, não dispunha, naquele momento, do texto original da resolução, embora dela já tivesse conhecimento. Contudo, os pontos importantes do assunto em pauta foram levantados com base

em outras referências, e a Resolução, pela sua significação, foi publicada na íntegra no mesmo número da revista em que saiu o meu artigo.

Agradeço ao Dr. Goldim o comentário e, principalmente, pela atenção que emprestou à leitura do nosso trabalho.

Atenciosamente,

Danilo Freire Duarte  
Rua Luiz Delfino, 15  
88000- Florianópolis - SC