

## Comparação entre Diazepam por Via Oral e Flunitrazepam Sublingual como Medicação Pré-Anestésica em Bloqueio Peridural

L.E. Imbeloni, TSA<sup>1</sup>

Imbeloni L E — Comparison of oral diazepam and sublingual flunitrazepam for premedication.

The clinical effects of a standard 2 mg flunitrazepam tablet given sublingually for premedication were evaluated in a group of 20 patients undergoing epidural anesthesia. A comparable group of 20 patients received 10 mg orally. The degree of sedation and anxiety were evaluated before epidural puncture, and the necessity of diazepam for making sleep during surgery.

No significant difference was found in relation to anxiety. Flunitrazepam showed better sedation action than diazepam, demonstrated by the necessity for drugs to perform the epidural puncture. The flunitrazepam group needed less diazepam ( $4.10 \pm 2.36$  mg) than the diazepam group ( $8.10 \pm 2.25$  mg) for making sleep, that was statistically significant. Side effects were not different in both groups, but it was observed a more pronounced sedation in postoperative in the flunitrazepam group.

The author concluded that sublingual premedication using flunitrazepam could be a useful alternative to other forms of premedication.

Key — Words: ANESTHETIC TECHNIQUES: regional, epidural; HYPNOTICS: benzodiazepine, diazepam, oral, flunitrazepam, sublingual; PREMEDICATION

A introdução dos benzodiazepínicos produziu uma inclinação para utilização de medicação pré-anestésica por via oral, aceitável para os pacientes assim como para os anestesistas, pois proporcionam adequada sedação com redução da ansiedade antes da anestesia<sup>1</sup>.

Os efeitos farmacológicos centrais dos benzodiazepínicos são sedação, hipnose, ansiólise, relaxamento muscular, anticonvulsivante e amnésia, todos esses efeitos são benéficos quando utilizados como pré-medicação<sup>2</sup>. O flunitrazepam (7-nitrobenzodiazepina) é um derivado

do nitrazepam, dos quais a sedação e indução ao sono são suas mais pronunciadas ações<sup>3</sup>.

A visita pré-anestésica pelo anestesista tem sido relacionada com a redução da ansiedade<sup>4</sup>, mas a este bom efeito da visita deve ser combinado com uma medicação<sup>5</sup>.

Recentes publicações têm mostrado a dificuldade de alguns pacientes engolirem comprimidos, especialmente se administrados com pequena quantidade de água<sup>6</sup>. O presente estudo visa avaliar a utilização do flunitrazepam administrado por via sublingual em comparação com diazepam por via oral, para cirurgias realizadas sob anestesia regional.

Trabalho realizado na Casa de Saúde Santa Maria Madalena

<sup>1</sup> Anestesiologista do Hospital Ipanema e Casa de Saúde Santa Maria Madalena, Rio de Janeiro, RJ

Correspondência para Luiz Eduardo Imbeloni  
Av. Epitácio Pessoa, 2566/410-A  
22471 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido em 28 de maio de 1986

Aceito para publicação em 10 de setembro de 1986

© 1987, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

### METODOLOGIA

Quarenta pacientes de ambos os sexos submetidos à cirurgia do andar inferior do abdômen e membros inferiores sob anestesia peridural foram selecionados para o estudo. A idade, peso, pressão arterial e estado físico (ASA

1 e 2) foram avaliados, sendo excluídos os pacientes que apresentassem qualquer patologia cardiorrespiratória, ou fizesse uso rotineiro de qualquer tipo de medicação.

Todas as cirurgias foram realizadas sob anestesia peridural. O bloqueio foi realizado sempre entre o 2º e 3º espaço lombar em decúbito lateral esquerdo, identificado pela perda da resistência com ar e após dose-teste (bupivacaína 0,5% ou lidocaína 2% = 3 ml + epinefrina 15 µg) foi completado o volume de 30 ml da primeira substância ou 25 ml da segunda. No caso de necessidade de complementação com anestesia geral o paciente era automaticamente excluído do grupo de estudo.

No dia da cirurgia os pacientes eram divididos ao acaso em dois grupos: grupo 1 recebeu diazepam 10 mg via oral com água suficiente para engolir o comprimido e grupo 2 flunitrazepam 2 mg sublingual, ambos os grupos receberam as substâncias de 60 a 90 min antes da cirurgia. Após chegada na sala de operações foram avaliados o grau de sedação (SEM, MODERADO, FORTE), a ansiedade (FORTE, MODERADA, SEM), punção venosa (FÁCIL, MODERADA, DIFÍCIL), os efeitos cardiovasculares através do aumento ou diminuição da pressão arterial sistólica pela escala SEM (0 a 20 mmHg) (0 – 2,6 kPa), MODERADA (21 a 40 mmHg) (2,6 – 5,3 kPa) e SEVERA (> 41 mmHg) (5,45 kPa) e efeitos colaterais, assim como o gosto da medicação sublingual. Após a punção foi instalado a hidratação com Ringer lactato e o bloqueio foi realizado somente após infusão de 500 a 1000 ml. Durante o ato operatório foram avaliados a quantidade de diazepam em mg para obtenção do sono (1ª dose = 2 mg e subseqüentes = 1 mg), hipotensão arterial (correção com vasopressor) e o aparecimento de tremores.

Após o ato operatório os pacientes foram encaminhados à sala de recuperação ou ao quarto, onde foi avaliado o grau máximo de sedação (FORTE) residual.

Na análise estatística foram utilizados os testes t de Student,  $\chi^2$  e Kullback.

## RESULTADOS

Os dois grupos são comparáveis em peso, idade e sexo dos pacientes (Tabela I). Todos os pacientes receberam a medicação entre os intervalos de 60 a 90 min antes da chegada à sala de operações.

Tabela I – Dados dos pacientes

	Diazepam n = 20	Flunitrazepam n = 20
Idade (anos)	51,50 ± 17,58 (16 a 82)	48,10 ± 16,26 (20 a 72)
Peso (kg)	66,05 ± 9,26 (52 a 88)	63,65 ± 9,18 (45 a 80)
Sexo M	13	14
F	7	6
Diazepam per-operatório (mg)	8,10 ± 2,25 5 a 12)	4,10 ± 2,36 (0 a 10)
Tempo cirúrgico (min)	134,00 ± 60,99	125,75 ± 60,22

Enquanto que os pacientes submetidos ao diazepam oral (grupo 1) necessitaram de uma dose per-operatória maior do que os pacientes submetidos ao flunitrazepam (grupo 2), observou-se um grau maior de sedação neste último grupo de pacientes. A hipótese de igualdade entre as médias da dose per-operatória de diazepam é rejeitada pelo teste t de Student ( $p < 0,001$ ), como bem indica o histograma numérico 1. O tempo de cirurgia nos dois grupos foi o mesmo (t de Student), observando-se uma significativa ( $p < 0,05$ ) correlação linear positiva entre este tempo e a dose per-operatória nos pacientes submetidos ao diazepam oral (grupo 1), indicando que maiores doses correspondem a maiores tempos de cirurgia. Esta relação não aparece, pelo menos de forma linear, no grupo 2 (flunitrazepam), no qual a dose e o tempo de cirurgia são independentes. Além disso, não houve diferença entre a média dos tempos nos dois grupos, como foi mencionado acima (Figs. 1 e 2).

Os resultados de sedação, ansiedade, punção venosa e a pressão arterial sistólica estão na Tabela II. A hipótese de igualdade das distribuições de frequências SEM, MODERADA e FORTE da variável sedação entre os dois grupos foi rejeitada pelo teste de Kullback ( $\chi^2 = 5,93$  com 2 df), resultando num grau maior de sedação FORTE no grupo flunitrazepam. Em relação às variáveis ansiedade, punção venosa e pressão arterial sistólica não houve diferença significativa entre os dois grupos. Em relação à sedação FORTE após chegada à sala de recuperação ou quarto houve uma diferença significativa entre os dois grupos com 5% de aparecimento no grupo 1 (diazepam) e 25% no grupo 2 (flunitrazepam) ( $p < 0,01$ ).

Os efeitos colaterais estão na Tabela III e

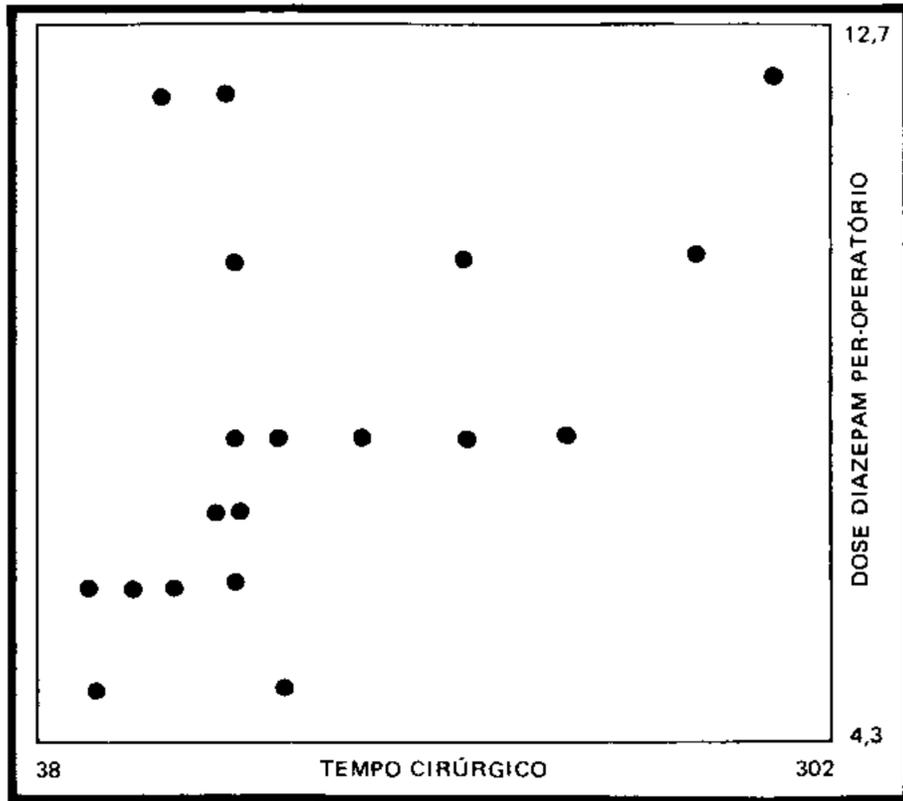


Fig. 1 Tempo de cirurgia vs dose per-operatório de diazepam no grupo 1

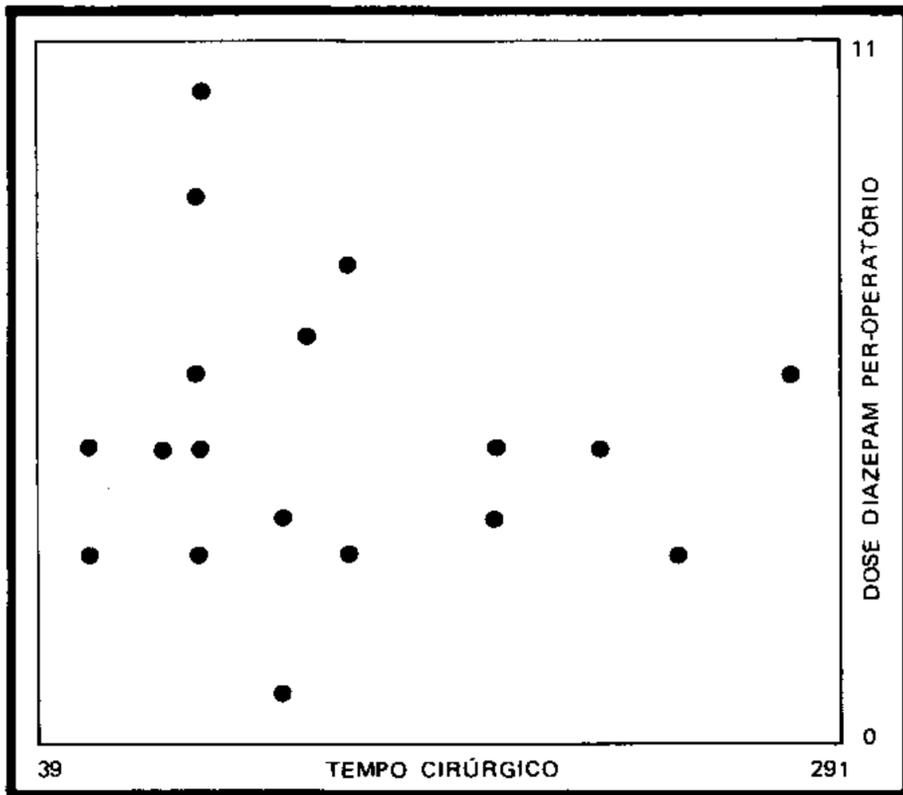


Fig. 2 Tempo de cirurgia vs dose per-operatório de diazepam no grupo 2

não ocorreu diferença significativa entre os dois grupos. O uso de medicação pré-anestésica do tipo benzodiazepínico não mostrou diferença significativa quanto ao aparecimento de tremores per-operatório.

### DISCUSSÃO

Um dos principais objetivos da medicação pré-anestésica é aliviar o paciente da ansiedade e apreensão, antes da cirurgia, com objetivo de

Tabela II – Sedação, ansiedade, punção venosa e pressão arterial sistólica nos dois grupos

	Diazepam	Flunitrazepam
<b>Sedação</b>		
Sem	9	4
Moderada	10	10
Forte	1	6
<b>Ansiedade</b>		
Forte	9	10
Moderada	6	6
Sem	5	4
<b>Punção Venosa</b>		
Fácil	14	14
Moderada	4	3
Difícil	2	3
<b>Pressão Arterial Sistólica</b>		
Sem	20	17
Moderada	—	3
Severa	—	—
<b>Sedação forte na RPA</b>	1	5

Tabela III – Efeitos colaterais

	Diazepam	Flunitrazepam
Sedação profunda	—	1
Tonteira	—	2
Náusea e vômito	—	—
Hipotensão per-operatório	3	5
Tremor per-operatório	16	15

Histograma numérico 1 – Dose diazepam per-operatório

Diazepam		Flunitrazepam	
Dose	Frequência	Dose	Frequência
15		15	
14		14	
13		13	
12	0 0 0	12	
11		11	
10	0 0 0	10	0
9		9	
8	0 0 0 0	8	0
7	0 0	7	0
6	0 0 0 0	6	0
5	0 0	5	0 0 0
4		4	0 0 0 0 0
3		3	0 0
2		2	0 0 0 0 0
1		1	
0		0	0

min = 5    1st qt = 6    med = 8    min = 8    1st qt = 2    med = 4  
max = 12    3st qt = 10    iqr = 4    max = 10    3st qt = 5    iqr = 3

produzir boas condições mentais para indução da anestesia ou da realização de bloqueios.

Após 1965 houve um aumento do uso de medicação pré-anestésica por via oral, especialmente benzodiazepínicos<sup>2</sup>, pois a administração por esta via é mais satisfatória do que a muscular<sup>7</sup>. Já a utilização da via sublingual é mais recente. Flunitrazepam tem ótimo efeito sedativo e ansiolítico com início de ação rápida e longa duração<sup>8</sup>, e a sua utilização pela via sublingual mostra que é facilmente dissolvido na mucosa da boca. Nenhum paciente referiu gosto ruim residual com a utilização desta via.

Sedação não é sinônimo de ausência de ansiedade, e ela ocorreu em ambos os grupos, mas os pacientes que utilizaram flunitrazepam estavam significativamente mais sedados do que o grupo do diazepam. Flunitrazepam 1 a 1,5 mg produz melhor sedação do que diazepam 10 mg ou lorazepam 2,5 mg<sup>9</sup>. Flunitrazepam 1 mg oral oferece vantagens sobre placebo, diazepam 10 mg e lorazepam 2,5 mg como medicação pré-anestésica de rotina<sup>10</sup>. Nossos resultados estão de acordo com a comparação oral<sup>9, 10</sup> e sublingual<sup>11</sup>, pois obtivemos 30% de sedação forte com flunitrazepam e apenas 5% com o diazepam.

Anestesia e cirurgia constituem grande estresse psíquico para o paciente. A efetividade das drogas administradas antes da operação sobre esta ansiedade transitória e também nas reações do sistema nervoso autônomo podem ser avaliadas e comparadas, pois o principal objetivo das drogas é que o paciente esteja livre do medo, da impaciência e das reações autônomas<sup>8</sup>. A frequência de ansiedade antes da anestesia é de 40 a 60%<sup>5</sup>. Usando um extenso questionário psicológico mais de 80% dos pacientes estavam ansiosos<sup>12</sup>. A incidência de ansiedade é maior nas mulheres do que nos homens, e nas mulheres com menos de 70 kg é

mais freqüente do que acima deste peso<sup>5</sup>. Neste nosso estudo a frequência de ansiedade se mostrou alta, apesar do uso da medicação pré-anestésica, 45% no grupo diazepam e 50% no grupo flunitrazepam, portanto não encontramos diferença na resposta ansiolítica entre 2 mg de flunitrazepam sublingual e 10 mg de diazepam via oral.

A correlação entre o efeito ansiolítico da medicação pré-anestésica e a facilidade de indução foi bem relatada<sup>7</sup>. O alívio da apreensão reduz a excessiva resposta hormonal e circulatória à anestesia e pode diminuir a dose efetiva dos agentes anestésicos<sup>10</sup>. No estudo houve uma diminuição significativa da necessidade de diazepam para obtenção do sono durante o ato operatório no grupo flunitrazepam (4,10 ± 2,36 mg) comparado com o diazepam (8,10 ± 2,25 mg). Entretanto, como efeito colateral, tivemos mais pacientes sedados (sedação FORTE) no pós-operatório no grupo flunitrazepam.

Efeitos colaterais indesejáveis foram pouco observados em ambos os grupos e sem significação clínica importante. Observamos que nenhuma das duas drogas preveniu o aparecimento de tremores durante a anestesia peridural.

O desenvolvimento de várias drogas do grupo benzodiazepínicos tem proporcionado aos anestesistas uma variedade de opções para a medicação pré-anestésica. O objetivo principal foi avaliar a utilização de flunitrazepam por via sublingual em anestesia regional. Os resultados, de acordo com outros<sup>11</sup>, mostraram que esta via é extremamente válida, proporcionando segurança na administração, não precisando do uso concomitante de água ou líquidos e sem deixar gosto ruim residual, mas necessita ainda de investigação farmacocinética para melhor conclusão.

**Imbeloni L E — Comparação entre diazepam por via oral e flunitrazepam sublingual como medicação pré-anestésica em bloqueio peridural.**

Os efeitos clínicos de uma dose de 2 mg de flunitrazepam por via sublingual foram avaliados como medicação pré-anestésica em um grupo de 20 pacientes submetidos à anestesia peridural. Um grupo comparável de 20 pacientes receberam 10 mg de diazepam por via oral. O grau de sedação e ansiedade foram avaliados antes da punção peridural, assim como a neces-

**Imbeloni L E — Comparación entre diazepam por vía oral y flunitrazepam sublingual como medicación preanestésica en bloqueio peridural.**

Los efectos clínicos de una dosis de 2 mg de flunitrazepam por vía sublingual fueron evaluados como medicación preanestésica en un grupo de 20 pacientes sometidos a anestesia peridural. Un comparable grupo de 20 pacientes recibieron 10 mg de diazepam por vía oral. El grado de ansiedad y sedación fueron evaluados antes de la punción peridural, así

sidade de diazepam para obtenção do sono durante a cirurgia. Em relação à ansiedade não houve diferença significativa. O flunitrazepam produziu uma melhor sedação, estatisticamente significativa, antes da punção peridural. O grupo do flunitrazepam necessitou de doses menores de diazepam ( $4,10 \pm 2,36$  mg) em relação ao grupo diazepam ( $8,10 \pm 2,25$  mg), estatisticamente significativo, para obtenção do sono. Não houve diferença entre os efeitos colaterais, mas foi notada uma sedação residual mais forte no grupo flunitrazepam. O flunitrazepam por via sublingual é uma via alternativa para o uso de medicação pré-anestésica.

Unitermos: MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA: ansiedade; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: regional, peridural; TRANQUILIZANTES: benzodiazepínico, diazepam, flunitrazepam

como también la necesidad de diazepam para la obtención del sueño durante la cirugía. En relación a la ansiedad no hubo diferencia significativa. El flunitrazepam produjo una sedación mejor, estadísticamente significativa, antes de la punción peridural. El grupo del flunitrazepam necesitó de dosis más pequeñas de diazepam, ( $4,10 \pm 2,36$  mg) en relación al grupo diazepam ( $8,10 \pm 2,25$  mg), estadísticamente significativo, para la obtención del sueño. No hubo diferencia entre los efectos colaterales, mas, fue notada una sedación residual más fuerte en el grupo flunitrazepam.

El flunitrazepam por vía sublingual es una vía de alternativa para el uso de medicación preanestésica.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kanto J — Benzodiazepines as oral premedicants. *Br J Anaesth* 1981; 53: 1179-1188.
2. Dundee J W, Haslett W H W — The benzodiazepines. A review of their actions and uses relative to anaesthetic practice. *Br J Anaesth* 1970; 42: 217-221.
3. Wickstrom E — Double-blind study on flunitrazepam (Ro-5-4200) and mandrax. *Anaesthesist* 1974; 23: 90-94.
4. Leigh J M, Walker J, Janaganathan J — Effect of preoperative anaesthetic visit on anxiety. *Br Med J* 1977; 280: 987-990.
5. Norris W, Baird W L — Pre-operative anxiety: A study of the incidence and aetiology. *Br J Anaesth* 1967; 39: 503-509.
6. Hey H, Jørgensen F, Sørensen K, Hasselbach H, Wamberg T — Oesophageal transit of six commonly used tablets and capsules. *Br Med J* 1982; 285: 1717-1719.
7. Lindgren L, Saarnivaara L, Himberg J J — Comparison of triclofos, diazepam and flunitrazepam as premedicants in children undergoing otolaryngological surgery. *Br J Anaesth* 1980; 52: 283-290.
8. Kanto J, Kangas L, Mansikka M — Flunitrazepam versus placebo premedication for minor surgery. *Acta Anaesth Scand* 1979; 23: 561-566.
9. McGowan W A W, Dundee J W, Clarke R S J, Howard P J — Comparison of the subjective effects and plasma concentrations following oral and IM administration of flunitrazepam in patients. *Br J Anaesth* 1980; 52: 447-451.
10. Male C G, Lim Y T, Male M, Stewart J M, Gibbs J M — Comparison of three benzodiazepines for oral premedication in minor gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1980; 52: 429-436.
11. Hüttel M S, Bang U — Sublingual flunitrazepam for premedication. *Acta Anaesth Scand* 1985; 29: 209-211.
12. Corman H H, Hornick E J, Kritchman M, Terestman N — Emotional reactions of surgical patients to hospitalization, anesthesia and surgery. *Am J Surg* 1958; 96: 646-647.

## COMPARAÇÃO ENTRE ISOFLURANO E HALOTANO NO CONTROLE DE HIPERTENSÃO INTRA-OPERATÓRIA

*Foram comparados os efeitos hemodinâmicos de isoflurano e halotano, utilizados para controlar hipertensão intra-operatória em vinte pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio. Foram anestesiados com flunitrazepam – fentanil – pancurônio – N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>, e as medidas de controle foram tomadas após a incisão cutânea. Quando a PAM elevou-se a 110 mmHg durante a esternotomia ou a manipulação da aorta, administrou-se halotano (1,0-1,5%) ou isoflurano (1,5-2,0%) em sistema sem reinalação. Ambos os agentes fizeram a PAM retornar aos níveis basais em 5-10 minutos. Não obstante, as medidas hemodinâmicas foram diferentes com ambos. No caso do halotano, a queda da PAM não se acompanhou de redução simultânea da Resistência Vascular Sistêmica e da Pressão de Oclusão do Capilar Pulmonar, que se achavam elevadas. O Índice Cardíaco e o Índice de Volume Sistólico diminuíram significativamente com o halotano. Com o isoflurano, pelo contrário, a queda da PAM acompanhou-se de redução da ordem de 42% na Resistência Vascular Sistêmica, aumento do Índice Cardíaco e redução da Pressão de Enchimento do Ventrículo Esquerdo; a FC não se alterou significativamente. Estes resultados indicam que o isoflurano é superior ao halotano para o controle de hipertensão aguda intra-operatória em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, com função ventricular normal ou ligeiramente diminuída.*

*Hess W, Arnold B, Schulte-Sasse U, Tarnow J – Comparison of isoflurane and halothane when used to control intra-operative hypertension in patients undergoing coronary bypass surgery. Anesth Analg 1983; 62: 15-20.*

*COMENTÁRIO. Dois pontos importantes ressaltam dos resultados. O primeiro diz respeito à forma pela qual os dois agentes conseguem baixar a PAM: o halotano através de depressão miocárdica e o isoflurano de redução da Resistência Vascular Sistêmica. Por isso o Índice Cardíaco diminuiu com o halotano e aumentou com o isoflurano. O segundo diz respeito à ausência de taquicardia com o isoflurano nestes pacientes: isto se deveu com toda certeza à medicação pré-operatória mantida com bloqueadores beta-adrenérgicos e à inclusão do fentanil na técnica balanceada de anestesia (Nocite J R).*