

## *Diazepam não Previne as Fasciculações Produzidas pela Succinilcolina. Estudo Comparativo entre Diazepam e Pancurônio*

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

Imbeloni L E — Diazepam does Not Prevent Succinylcholine-Induced Fasciculations. A comparative evaluation of the effects of diazepam and pancuronium pretreatments

To determine the effectiveness of diazepam pretreatment in preventing succinylcholine (SCh)-induced fasciculation, 90 patients were randomly allocated to three groups. Patients in group 1 received no pretreatment and served as controls. Patients in group 2 were pretreated with 0.1 mg.kg<sup>-1</sup> of diazepam 3 min prior to SCh administration, while patients in group 3 were pretreated with 0.015 mg.kg<sup>-1</sup> 3 min prior to SCh. The SCh dosage was 1.0 mg.kg<sup>-1</sup> in groups 1 and 2 and 1.5 mg.kg<sup>-1</sup> in group 3. Fasciculations and intubation conditions were evaluated in all groups. Fasciculations were seen in 93% of patients in the control group and 17% in the pancuronium pretreatment group, while diazepam was ineffective in altering the frequency or intensity of fasciculations. Conditions for intubation were judged to be clinically adequate in all groups.

It is concluded that pancuronium pretreatment is an effective method for prevention of fasciculation and diazepam pretreatment was ineffective for prevention of fasciculation.

Key - Words: COMPLICATIONS: fasciculation; HYPNOTICS: benzodiazepine, diazepam; NEUROMUSCULAR RELAXANTS: depolarizing, succinylcholine, non-depolarizing, pancuronium

**A** succinilcolina (SCh) é o relaxante muscular mais utilizado em anestesia, cerca de 75% de todos os procedimentos anestésicos nos EUA<sup>1</sup>. Entretanto, sua administração freqüentemente produz fasciculação muscular, aumento das pressões intragástrica e intra-ocular<sup>3</sup>, aumento do nível sérico de potássio<sup>4</sup> e alterações no ritmo e freqüência cardíacas<sup>1</sup>.

Vários métodos têm sido preconizados para prevenir ou atenuar os efeitos indesejáveis da SCh. A administração de doses não paralisantes de relaxantes musculares adespolarizantes antes do uso da SCh é o método mais popular e efetivo na

prática clínica<sup>1-4</sup>. Mas, este método torna a placa motora menos sensível à SCh tendo como resultado um atraso na despolarização e uma redução na intensidade do bloqueio, necessitando doses maiores para o adequado relaxamento<sup>5, 6</sup>.

Diazepam é freqüentemente administrado como medicação pré-anestésica ou como adjuvante de outros anestésicos. Ele tem potente propriedade miorrelaxante e é amplamente utilizado para controle de várias formas de espasmos e rigidez muscular<sup>7</sup>.

Este estudo tem como objetivo determinar a eficácia da injeção de diazepam ou pancurônio na prevenção da fasciculação produzida pela SCh.

### METODOLOGIA

Noventa pacientes, sem doenças neuromusculares e escalados para cirurgias eletivas foram incluídos neste estudo. Nenhuma medicação pré-anestésica foi administrada. Todos os grupos eram comparáveis quanto à idade, peso, sexo e tipo de operação.

*Trabalho realizado nas Clínicas São Bernardo, Santa Maria Madalena e Casa de Saúde São José, Rio de Janeiro, RJ*

*1 Anestesiologista do H. Ipanema — INAMPS*

*Correspondência para Luiz Eduardo Imbeloni  
Av. Epitácio Pessoa, 2.566/410-A  
22471 - Rio de Janeiro, RJ*

*Recebido em 7 de janeiro de 1987*

*Aceito para publicação em 16 de julho de 1987*

*© 1987, Sociedade Brasileira de Anestesiologia*

Pacientes do grupo 1 (n = 30), que serviu de controle, receberam SCh 1 mg.kg<sup>-1</sup>. O grupo 2 (n = 30) recebeu diazepam 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> (Valium®), seguido de SCh 1 mg.kg<sup>-1</sup> 3 min após, e o grupo 3, pancurônio 0,015 mg.kg<sup>-1</sup>, 3 min antes da SCh 1,5 mg.kg<sup>-1</sup>. A anestesia foi induzida com tiopental sódico na dose de 5 mg.kg<sup>-1</sup>.

A frequência e a intensidade das fasciculações foram determinadas em todos os pacientes, assim como o adequado relaxamento para realização da intubação traqueal<sup>8</sup>. A intensidade das fasciculações foi avaliada visualmente por uma escala de 0 a 3 (0 = sem fasciculações; 1 = fasciculações leves; 2 = fasciculações moderadas; 3 = fasciculações vigorosas).

Na análise estatística foram utilizados o teste t de Student para testar a hipótese de igualdade entre as médias em relação ao peso e idade nos três grupos e o teste  $\chi^2$  para testar a hipótese de igualdade entre as proporções de fasciculações.

## RESULTADOS

Os três grupos foram similares em idade, peso e sexo (Tabela I).

Tabela I – Dados dos pacientes

Dados	Grupo 1 Controle n = 30	Grupo 2 Diazepam n = 30	Grupo 3 Pancurônio n = 30
Idade (anos)	37,77 ± 12,81	38,00 ± 12,47	35,27 ± 10,62
Mediana	36	36,5	33,5
Peso (kg)	62,70 ± 9,43	65,83 ± 8,20	61,50 ± 8,52
Mediana	61,5	63	61,5
Sexo: Masc.	14	13	16
Fem.	16	17	14

A fasciculação foi observada em 93% dos pacientes do grupo controle (Tabela II). A frequência e a intensidade das fasciculações não foram alteradas com a injeção prévia de diazepam. No grupo que recebeu pancurônio, este pré-tratamento se mostrou altamente efetivo ( $\chi^2 = 57,51$  com 6df) diminuindo a frequência de 93% para 17% e as contrações vigorosas de 47% para 0%. As distribuições das frequências de fasciculações foram estatisticamente diferentes, devido ao grupo 3.

As condições para a laringoscopia e a intubação traqueal foram avaliadas nos três grupos (Tabela III). O relaxamento foi considerado adequado para a intubação em todos os pacientes, não

Tabela II – Frequência e intensidade de fasciculações após succinilcolina

Graus	Grupo 1 Controle n = 30(%)	Grupo 2 Diazepam n = 30(%)	Grupo 3 Pancurônio n = 30(%)
0 = Sem fasciculações	2 (7)	2 (7)	25 (83)
1 = Fasciculações leves	5 (16)	5 (16)	4 (14)
2 = Fasciculações moderadas	9 (30)	8 (27)	1 (3)
3 = Fasciculações vigorosas	14 (47)	15 (50)	–

Grupo 3 estatisticamente diferente dos demais ( $\chi^2 = 57,51$  com 6 df).

Tabela III – Efeito do pré-tratamento com diazepam e pancurônio nas condições de laringoscopia e intubação traqueal

Graus	Grupo 1 Controle n = 30	Grupo 2 Diazepam n = 30	Grupo 3 Pancurônio n = 30
Excelente	28	28	27
Satisfatório	2	2	3
Regular	–	–	–
Ruim	–	–	–

Sem diferença estatisticamente significativa

existindo diferença significativa entre o grupo controle e os grupos em estudo.

## DISCUSSÃO

Diazepam é uma droga de ação central com propriedades ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante e miorrelaxante<sup>7</sup>. Embora o miorrelaxamento produzido pelo diazepam seja reflexo da sua ação central, parece que ele produz algum efeito na junção neuromuscular, que é dependente da concentração utilizada e da espécie estudada<sup>9</sup>.

Diazepam tem sido utilizado antes da injeção de SCh. Num estudo aberto com doses de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup><sup>10</sup> foi demonstrado que o diazepam é superior à d-tubocurarina na supressão da fasciculação, assim como no aumento sérico de potássio e creatinofosfoquinase. Já em outro estudo duplo-cego com as mesmas doses, não foi observado nenhum efeito na frequência e intensidade das fasciculações após SCh<sup>11</sup>, fato confirmado com doses e tempo diferentes de administração<sup>12</sup> e no presente estudo.

O aumento da dosagem de SCh após uso de relaxantes adespolarizantes é um fato bem estabe-

lecido. Por isto,  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  de SCh foi administrado no grupo de pacientes pré-tratado com pancurônio, enquanto que a dose padronizada de  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de SCh foi usada nos outros grupos. O aumento da dosagem não foi relacionado ao aumento da incidência de efeitos colaterais<sup>4, 13</sup>.

Este estudo mostra que a administração de diazepam na dose de  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  3 min antes da SCh foi ineficaz na alteração da frequência e intensidade das fasciculações, enquanto que a injeção de pancurônio na dose de  $0,015 \text{ mg.kg}^{-1}$  foi altamente efetiva. A utilização de pancurônio na dose de  $0,015 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via venosa diminui em 15% a capacidade vital 3 min após a injeção<sup>14</sup>, e na dose de  $0,014 \text{ mg.kg}^{-1}$  pode desenvolver ventilação inadequada e dispnéia em indivíduos normais<sup>15</sup>. Já o uso de dose fixa de 1 mg de pancurônio está associado a alterações mais pronunciadas nos parâmetros ventilatórios<sup>16</sup>.

O resultado deste estudo indica que a eficácia

**Imbeloni L E — Diazepam não previne as fasciculações produzidas pela succinilcolina. Estudo comparativo entre diazepam e pancurônio.**

Para avaliar a capacidade do diazepam em prevenir as fasciculações produzidas pela succinilcolina (SCh), 90 pacientes foram estudados e divididos em três grupos. Pacientes do grupo 1 não receberam nenhuma medicação e serviram de grupo controle. Pacientes do grupo 2 foram pré-tratados com diazepam  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  3 min antes da administração de SCh, enquanto que os pacientes de grupo 3 foram pré-tratados com pancurônio  $0,015 \text{ mg.kg}^{-1}$  3 min antes da SCh. A dosagem de SCh foi de  $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$  nos grupos 1 e 2 e de  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  no grupo 3. Fasciculação e condição de intubação foram avaliadas em todos os grupos. A fasciculação apareceu em 93% dos pacientes do grupo controle e em 17% no grupo do pancurônio, enquanto que o diazepam se mostrou ineficaz na prevenção da frequência e intensidade das fasciculações. As condições de intubação foram consideradas adequadas em todos os pacientes dos três grupos.

Concluindo, o pré-tratamento com o pancurônio é um método efetivo na prevenção da fasciculação enquanto que o diazepam se mostrou ineficaz na prevenção desta fasciculação.

**Unitermos:** COMPLICAÇÕES: fasciculação; HIPNÓTICOS: benzodiazepínicos; diazepam; RELAXANTES NEUROMUSCULARES: despolarizante, succinilcolina, adespolarizante, pancurônio.

da injeção prévia de diazepam para atenuar os efeitos adversos da SCh varia com os de alguns<sup>8, 10, 17</sup> mas, concorda com outros<sup>11, 12</sup>. O tipo de solvente usado na preparação do diazepam tem mostrado que afeta a junção neuromuscular<sup>8, 19</sup>. A preparação do diazepam utilizada neste estudo foi o Valium® (Roche\*) contendo propilenoglicol como solvente, o mesmo utilizado em outros estudos<sup>11, 12</sup>. Não é especificada as preparações utilizadas em outros trabalhos<sup>8, 10, 17</sup>.

Concluindo, a injeção de relaxante muscular adespolarizante (pancurônio) é superior à de diazepam e permanece como o método de escolha para prevenir as fasciculações causadas pela SCh assim como os eventos relacionados à despolarização. Não foi observada nenhuma desvantagem com o aumento de 50% da dose preconizada de SCh, nem aumento dos efeitos indesejáveis<sup>4, 12, 13</sup>.

**Imbeloni L E — Diazepam no previene las fasciculaciones producidas por la succinilcolina: Estudio comparativo entre diazepam y pancuronio.**

Para evaluar la capacidad del diazepam en prevenir las fasciculaciones producidas por la succinilcolina (SCh), fueron estudiados 90 pacientes y divididos en 3 grupos. Pacientes del grupo 1 no recibieron ninguna medicación y sirvieron de grupo control. Pacientes del grupo 2 fueron pre-tratados con diazepam  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  3 min antes de la administración de SCh, enquanto que los pacientes del grupo 3 fueron pre-tratados con pancuronio  $0,015 \text{ mg.kg}^{-1}$  3 min antes de la SCh. La dosificación de SCh fue de  $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$  en los grupos 1 y 2, y de  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  en el grupo 3. Fueron evaluados la fasciculación y condición de intubación en 93% de los pacientes del grupo control y en 17% en el grupo de pancuronio, enquanto que el diazepam se mostró ineficaz en la prevención de la frecuencia e intensidad de las fasciculaciones. Las condiciones de intubación fueron consideradas adecuadas en todos los pacientes de los 3 grupos.

Concluyendo, el pre-tratamiento con el pancuronio es un método efectivo en la prevención de la fasciculación, enquanto que el diazepam se mostró ineficaz en la prevención de esta fasciculación.

\* Informação fornecida pelo Laboratório Roche

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beavan D R, Donati F — Neuromuscular relaxants: complications. *Seminars in anesthesia* 1985; 4: 65-72.
2. Smith G, Dalling R, Williams T I R — Gastro-oesophageal pressure gradient changes produced by induction of anaesthesia and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1978; 50: 1.137-1143.
3. Cook J H — The effect of suxamethonium on intraocular pressure. *Anaesthesia* 1981; 36: 359-365.
4. Imbeloni L E, Maia C P — Pequenas doses de pancurônio como método profilático na dor pós-fasciculação da succinilcolina. *Rev Bras Anest* 1985; 35: 447-450.
5. Cullen D J — The effect of pretreatment with nondepolarizing muscle relaxants on the neuromuscular blocking action of succinylcholine. *Anesthesiology* 1971; 35: 572-578.
6. Freund F G, Rubin A P — The need for additional succinylcholine after d-tubocurarine. *Anesthesiology* 1972; 36: 185-187.
7. Gilman A G, Goodman L S, Gilman A — The pharmacological basis of therapeutics, 6<sup>th</sup> Edition, Macmillan Publishing Co., Inc., New York 1980: 488.
8. Eisenberg M, Balsley S, Katz R L — Effects of diazepam on succinylcholine-induced myalgia, potassium, CPK elevation and relaxation. *Anesth Analg* 1979; 58: 314-317.
9. Wali F A — Myorelaxant effect of diazepam. Interaction with neuromuscular blocking agents and cholinergic drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 785-789.
10. Fahmy N R, Malek N S, Lappas D G — Diazepam prevents some adverse effects of succinylcholine. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 395-398.
11. Erkola O, Salmenpera M, Tammisto T — Does diazepam pretreatment prevent succinylcholine-induced fasciculation? A double-blind comparison of diazepam and tubocurarine pretreatments. *Anesth Analg* 1980; 59: 932-934.
12. Manchikanti L — Diazepam does not prevent succinylcholine-induced fasciculation and myalgia. A comparative evaluation of the effect of diazepam and d-tubocurarine pretreatments. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 523-528.
13. Stoelting R K, Peterson C — Adverse effects of increased succinylcholine dose following d-tubocurarine pretreatment. *Anesth Analg* 1975; 54: 282-288.
14. Hansen P H, Jørgensen B C, Ording H, Mogensen J V — Pretreatment with non-depolarizing muscle relaxants: the influence on neuromuscular transmission and pulmonary function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 419-422.
15. Rao T L K, Jacobs H K — Pulmonary function following pretreatment dose of pancuronium in volunteers. *Anesth Analg* 1980; 59: 659-661.
16. Imbeloni L E, Maia C P — O pré-tratamento com relaxante muscular adespolarizante: influência na função pulmonar. *Rev Bras Anest (em publicação)* 1987: 37.
17. Verma R S, Chatterji S, Mathur N — Diazepam and succinylcholine-induced muscle pain. *Anesth Analg* 1978; 57: 295-297.
18. Dretchen K, Ghoneim M M, Long J P — The interaction of diazepam with myoneural blocking agents. *Anesthesiology* 1971; 34: 463-468.
19. Olesen A S, Christensen K J S, Andersen F H, Jørgensen S — CO<sub>2</sub> production after suxamethonium and diazepam. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 685-688.