

Potencialização de Drogas Anestésicas pelo Lorazepam ‡

Alvaro Saviano, EA ¶, Renato Ricciardi Del Nero, EA §, Maria Tereza Soares Ferreira † & Thomaz Parra Lobato †

Saviano A, Del Nero R R, Ferreira M T S, Lobato T P: Potencialização de drogas anestésicas pelo lorazepam. Rev Bras Anest 30: 4: 273 - 277, 1980.

Sessenta e dois pacientes, divididos em dois grupos de 31 pacientes, receberam de forma duplamente cega lorazepam na dose venosa de 0,05 mg/kg ou placebo como medicação pré - anestésica. Observou-se uma diminuição da ordem de 28% no consumo de inoval e 17% no consumo de tiopental sódico no grupo lorazepam. O consumo de brometo de pancurônio não foi significativamente afetado. O lorazepam não afetou os sinais vitais nem a recuperação dos pacientes e somente dois casos de vômito pós - operatório foram observados como efeitos colaterais. Paralelamente, foram evidenciadas as vantagens de inovação constituída pelo uso de uma sala de pré - anestesia.

Unitermos: **MEDICAÇÃO PRÉ - ANESTÉSICA**; lorazepam, **ANESTÉSICOS**; venoso, inoval, tiopental sódico, brometo de pancurônio.

O LORAZEPAM/7 - cloro - 5 - (o - cloro - fenil) - 3 - hidroxí - 1,3 - dihidro - 2H - 1,4 benzodiazepino - 2 - ona/ é um benzodiazepínico 5 vezes mais potente que o diazepam como ansiolítico, como foi demonstrado por Hedges e col⁶ e posteriormente confirmado por outros⁵.

Foi primeiramente usado como droga pré - anestésica por Norris e Wallace em 1971⁹ e, segundo Wilson e Ellis¹¹, quando administrada por via oral, 3 mg de lorazepam equivalem a 10 mg de diazepam quanto ao efeito sedativo. Este efeito, aliado a uma amnésia anterógrada que persiste por até 4 horas em 70% dos pacientes quando o lorazepam é empregado na dose de 4 mg venosa¹⁰, despertou o interesse de vários autores que estudaram seus efeitos em pré-anestesia sob diferentes vias de administração^{7,8}.

Após verificarmos a ação ansiolítica do flunitrazepam², e o seu efeito potencializador de anestésicos gerais e analgésicos centrais^{3, 4}, procuramos estudar os efeitos do lorazepam sobre algumas drogas usadas em anestesia geral.

O presente trabalho refere-se aos resultados de tais observações, bem como descreve as vantagens de uma "sala de pré - medicação" no Centro Cirúrgico, onde os pacientes recebem a medicação pré - anestésica venosa e aguardam sob apoio psicológico e supervisão do médico o momento de serem transportados para as respectivas salas de cirurgia.

METODOLOGIA

Sessenta e dois pacientes, sem hábitos atuais de bebidas alcoólicas ou drogas psicotrópicas, e sem receber qualquer droga psicoativa na véspera da cirurgia, foram admitidos ao estudo e distribuídos em dois grupos de 31 pacientes; grupo lorazepam e grupo placebo.

Os pacientes foram submetidos a diversos tipos de cirurgias eletivas, e as amostras eram homogêneas quanto ao sexo, idade, peso, estado físico A. S. A., tempo e tipo de cirurgia, havendo entretanto diferença entre os grupos relativamente à cor. Os dados demográficos são mostrados na Tabela I.

A sala de pré - anestesia, na qual os pacientes recebiam a medicação pré - anestésica e eram preparados para a cirurgia é ampla, especialmente idealizada para esse fim, onde doentes aguardavam sob supervisão médica o momento de serem encaminhados para as salas de cirurgia.

O grupo lorazepam recebeu lorazepam^{*} como medicação pré - anestésica (MPA) 45 a 60 minutos antes da cirurgia, na dose de 0,05 mg/kg por via venosa (dose média; 2,80 mg). O grupo placebo recebeu apenas água destilada (1 ml). A administração de lorazepam ou placebo era feita de forma duplamente cega.

Os sinais vitais (pressão arterial, pulso e frequência respiratória) eram avaliados na véspera da cirurgia, antes da injeção de lorazepam ou placebo, 30 a 45 minutos após a injeção e ao término da operação, além do controle operatório.

Cinco minutos antes da indução, os pacientes recebiam 0,5 mg de sulfato de atropina IV.

A indução era efetuada por via venosa com tiopental sódico a 1,25% em doses de 50 mg cada 50 segundos até o desaparecimento do reflexo palpebral, seguida de brometo de pancurônio na dose inicial de 0,1 mg/kg, repetindo-se

‡ Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP

¶ Professor Associado e Chefe do Serviço de Anestesiologia

§ Professor Pleno

† Instrutores de Ensino

Correspondência para Alvaro Saviano
Rua Apinagés, 910 - 05017 - São Paulo, SP

Recebido em 07 de dezembro de 1979

Aceito para publicação em 27 de março de 1980

© Direitos Reservados à Sociedade Brasileira de Anestesiologia

* Lorax[®] injetável - Indústrias Farmacêuticas - Fontoura - Wyeth SA

TABELA I – Dados Demográficos

CARACTERÍSTICAS	LORAPEZAM		PLACEBO		SIGNIFICÂNCIA
	N	%	N	%	
SEXO					
masculino	10	32,3	16	51,6	$\chi^2_1 = 2,38$ NS
feminino	21	67,7	15	48,4	
RAÇA					
branca	28	90,3	19	61,3	$\chi^2_1 = 7,12$ $0,005 < p < 0,01$
não - branca	3	9,7	12	38,7	
A. S. A.					
I	28	90,3	28	90,3	—
II e III	3	9,7	3	9,7	
IDADE (anos)					
< 20	—	—	1	3,2	$t = 1,17$ NS
20 – 29	6	19,4	9	29,0	
30 – 39	11	35,5	2	6,5	
40 – 49	7	22,6	6	19,4	
50 – 59	4	12,8	5	16,1	
60 – 69	2	6,5	5	16,1	
> 70	—	—	2	6,5	
não informada	1	3,2	1	3,2	
média (variação)	39,33	(20 - 67)	43,77	(19 - 77)	
PESO (kg)					
< 50	7	22,6	7	22,6	$t = 1,29$ NS
50 – 59	12	38,7	10	32,3	
60 – 69	8	25,8	9	29,0	
70 – 79	3	9,7	4	12,8	
> 80	1	3,2	1	3,2	
média (variação)	56,62	(40 - 80)	58,19	(36 - 94)	
TEMPO DE CIRURGIA (horas)					
0,5 – 1	2	6,5	—	—	$t = 0,26$ NS
1 – 2	7	22,6	9	29,0	
2 – 3	14	45,1	13	42,0	
3 – 4	7	22,6	9	29,0	
> 4	1	3,2	—	—	
média (variação)	2,40	(0,50 - 4,17)	2,45	(1,25 - 3,50)	

TIPOS DE CIRURGIA

Abdominais (principalmente gastrectomias e colecistectomias)	25	80,6	25	80,6	$\chi^2_3 = 1,53 \text{ NS}$
Perineais	3	9,7	2	6,5	
Cervicais	1	3,2	3	9,7	
Membros inferiores	2	6,5	1	3,2	

um quarto dessa dose quando necessário, e inoval em doses de 1 ml sempre que a concentração de halotano se mostrasse insuficiente.

A manutenção era feita com halotano na concentração fixa de 2% no vaporizador sob ventilação controlada.

A oxigenação era mantida através de intubação traqueal com sonda de manguito insuflável e conectada a ventilador Takaoka modelo 855 - 10, acoplado a aparelho para anestesia Fluotanec - Oftec modelo 26, com fluxo de 2 l/min de O₂. O paciente era ventilado com VC de 10 ml/kg, FR 10/min e mistura ar/O₂ de 40 a 60%.

Ao final da cirurgia, suprimia-se o halotano e efetuava-se a reversão do relaxamento muscular como habitualmente.

A hidratação era feita com soluções (10 ml/kg/h) sendo de glicose a 5% na primeira hora e Ringer simples nas subseqüentes. Transfusões de sangue apenas quando necessárias.

Verificou-se a presença de eventual reação à intubação bem como o nível de consciência dos pacientes no pós-operatório imediato.

Ao término da cirurgia, os pacientes eram encaminhados ao centro de recuperação. No dia seguinte, coligia-se a opinião dos pacientes em relação à conduta pré - anestésica, ou seja, ao preparo e atenção recebida na sala de pré - anestesia.

Três foram as drogas cujo consumo foi avaliado neste estudo: brometo de pancurônio, tiopental sódico e inoval. Além do consumo absoluto, foi registrado o gasto por quilo de peso por hora de cirurgia.

A fim de verificar a homogeneidade dos grupos quanto a idade, peso e tempo de cirurgia foi utilizado o teste t - Student para amostras independentes, e quanto ao sexo, raça e tipos de cirurgia foi empregado o teste qui - quadrado.

Para comparação entre os grupos quanto ao consumo médio das drogas anestésicas e quanto à dose média acumulada de inoval a cada meia - hora foi empregado o teste t - Student para amostras independentes.

Os sinais vitais foram tratados para cada grupo pelo teste t - Student pareado.

Significância estatística foi declarada sempre que a probabilidade associada ao teste foi menor ou igual a 5%.

RESULTADOS

A Tabela II mostra os resultados encontrados quanto ao consumo de drogas anestésicas. Nota-se que os pacientes do grupo lorazepam consumiram em termos absolutos aproximadamente menos 28% de inoval e menos 17% de tiopental que os pacientes do grupo placebo. O consumo de pancurônio não foi significativamente afetado.

TABELA II - Consumo médio de drogas utilizadas em anestesia em paciente sob lorazepam ou placebo

DROGA	CONSUMO MÉDIO		Alteração no consumo médio* (%)	SIGNIFICÂNCIA	
	grupo placebo	grupo lorazepam		t	p
Tiopental (mg)	265,97	221,61	- 16,68	2,47	0,01 < p < 0,02
Tiopental (mg/kg)	4,70	3,93	- 16,38	2,30	0,01 < p < 0,02
Pancurônio (mg)	8,74	8,00	- 8,47	1,45	NS
Pancurônio (mg/kg)	0,152	0,144	- 5,26	0,93	NS
Pancurônio (mg/kg/h)	0,066	0,068	+ 3,03	0,31	NS
Inoval (ml)	7,02	5,07	- 27,78	2,47	0,01 < p < 0,02
Inoval (ml/kg)	0,120	0,092	- 23,33	2,30	p = 0,025
Inoval (ml/kg/h)	0,050	0,042	- 16,00	1,60	NS

* Aumento (+) ou diminuição (-) no consumo médio do grupo lorazepam quando comparado ao grupo placebo.

TABELA III – Dose média acumulada (ml) de inoval a cada meia - hora de cirurgia

GRUPO	1. ^a meia - hora	2. ^a meia - hora	3. ^a meia - hora	4. ^a meia - hora
lorazepam	2,42	3,68	4,41	4,98
placebo	2,66	4,26	5,48	6,38
Significância	t = 0,83 NS	t = 1,26 NS	t = 2,06 0,025 < p < 0,05	t = 2,26 0,025 < p < 0,05

Não foram considerados os dados além da 4.^a meia - hora de cirurgia porque os pacientes com cirurgia de duração igual ou superior a 2,5 horas foram em número muito reduzido para permitir análise estatística.

O consumo diminuído de tiopental e inoval no grupo lorazepam permaneceu significativo quando a dose administrada foi calculada por quilo de peso. Não houve significância quando se calculou o consumo de inoval levando em conta o tempo de cirurgia. Consultando a Tabela III observa-se que a diferença entre grupos no consumo de inoval só alcança nível estatístico a partir da 3.^a meia - hora de cirurgia.

Quando comparados os sinais vitais verificados logo antes da injeção do lorazepam ou placebo na sala de pré-anestesia com aqueles registrados 30 a 45 minutos após na sala de cirurgia, não se observaram alterações significativas com exceção de um leve aumento de pressão arterial no grupo lorazepam 15/9,3 kPa (113/70 mm Hg) para

16/9,8 kPa (121/74 mm Hg), em valores médios. (Tabela IV). Durante a cirurgia, não se observou comprometimento da estabilidade cárdio-circulatória atribuível às drogas em estudo.

Também não houve diferença entre os grupos quanto ao número de pacientes que reagiram à intubação nem quanto ao nível de consciência no pós - operatório imediato. A opinião dos pacientes relacionada à conduta pré - anestésica foi considerada boa por quase todos, fazendo-se exceção a dois casos do grupo placebo, que consideraram o processo desagradável.

Quanto aos efeitos colaterais foram observados dois casos de vômitos no grupo lorazepam.

TABELA IV – Médias dos sinais vitais

DROGA	PARÂMETRO	Antes MPA	Após MPA	Significância	
				t pareado	p
LORAZEPAM	PA sistólica	15 kPa (113,2 mm Hg)	16 kPa (121,3 mm Hg)	– 2,89	0,005 < p < 0,01
	PA diastólica	9,3 kPa (70,3 mm Hg)	9,8 kPa (74,2 mm Hg)	– 2,36	0,025
	Pulso	82,32	80,45	1,22	NS
	Freq. respiratória	20,29	19,61	1,24	NS
PLACEBO	PA sistólica	15,6 kPa (117,7 mm Hg)	16,5 kPa (124,2 mm Hg)	– 1,79	NS
	PA diastólica	10 kPa (75,2 mm Hg)	10,12 kPa (76,1 mm Hg)	– 0,35	NS
	Pulso	77,16	76,90	0,11	NS
	Freq. respiratória	20,58	20,26	1,09	NS

DISCUSSÃO

O lorazepam, graças ao seu comprovado efeito sedativo - hipnótico¹ e amnésico anterógrado¹⁰ quando usado parenteralmente, apresenta grande interesse em medicação pré - anestésica. Em consequência, torna-se necessário determinar sua eventual interação com as drogas utilizadas em anestesia geral, no que tange a alterações na demanda dessas drogas e estabilidade dos sinais vitais, quer sob a ação isolada da medicação pré - anestésica, quer durante a anestesia.

Nesta série de pacientes, obseu-se que o lorazepam, administrado na dose de 0,05 mg/kg por via venosa 45 a 60 minutos antes da cirurgia, proporciona uma diminuição aproximada de 28% da dose de inoval e 17% de tiopental sódico, não afetando de forma significativa o consumo de brometo de pancurônio.

Esses dados sugerem que o lorazepam facilita a indução e manutenção da anestesia e potencializa o efeito analgésico central do fentanil, diminuindo o consumo de tiopental.

Observou-se também que a ação potencializadora do lorazepam sobre o inoval, na forma em que foi administrado, só se faz notar após a primeira hora de cirurgia. O consumo de inoval equivalente nos 2 grupos durante

a primeira hora fez com que não houvesse diferença entre grupos na variável ml/kg/h (Tabela III).

O lorazepam não alterou de forma clinicamente significativa os sinais vitais após a injeção, nem comprometeu a estabilidade cárdio-circulatória durante a cirurgia. A recuperação não foi afetada e somente dois casos de vômitos pós-operatório foram observados como efeitos colaterais possivelmente atribuíveis à medicação pré-anestésica.

Durante o estudo, tornaram-se patentes as vantagens de uma sala de pré - anestesia ampla, na qual os pacientes recebem a medicação pré - anestésica venosa e ficam sob a supervisão e apoio psicológico do anestesiológico até serem encaminhados às salas de cirurgia. Esse procedimento proporciona melhor controle clínico e maior conforto e segurança dos pacientes. Julgamos que o local, o material e o pessoal desviados para essa finalidade justificam-se plenamente, pois diminuem ou eliminam a agressividade de um ambiente cirúrgico.

Os dados obtidos a partir deste estudo duplo - cego permitiu-nos concluir que o lorazepam na dose de 0,05 mg/kg por via venosa administrado 45 a 60 minutos antes da cirurgia, facilita a indução e manutenção da anestesia, potencializando as ações dos anestésicos e diminuindo o seu consumo.

AGRADECIMENTO: *Os autores agradecem a valiosa colaboração prestada pelos Drs. Salim Amim Abrahão, Dante Carlos Quarto Di Lascio e Mário Proença Páscoa, e srt.^a Maria Cristina Delere Iecco, que procedeu à análise estatística dos dados.*

Saviano A, Del Nero R R, Ferreira M T S, Lobato T P: Potentiation of anesthetic drugs by lorazepam. Rev Bras Anest 30:4 273 - 277, 1980

Sixty - two patients divided into two groups of 31 were given in a double - blind study either intravenous lorazepam 0,05 mg/kg or placebo as pre - medication.

It was found 28% decrease of a fentanyl - droperidol consumption and 17% of sodium thiopental in lorazepam group. The need of pancuronium bromide was not significantly affected. Lorazepam did not affect vital sings or consciousness recovery after surgery, and only two cases of post - operative vomit were seen as attributable side - effects. The advantages of an innovation consisted by the use of a pre - anesthetic room also became evident during this study.

Key - Words: PREMEDICATION, lorazepam, ANESTHETIC, intravenous, innovar, sodium thiopental, pancuronium bromide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comer W H, Elliot H W, Nomof N, Navarro G, Ruelius H W - Pharmacology of parenterally administered lorazepam in man. J Int Med Res 1: 216,1973.
2. Del Nero R R, Saviano A - Oral flunitrazepam in pre - anaesthesia. Anaesth Réanim Prat 8: 209, 1976.
3. Del Nero R R, Saviano A, Lobato T P - Potencialização de analgésico central (meperidina) por flunitrazepam. Trabalho apresentado no XXIII Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Belém, 1976.
4. Del Nero R R, Saviano A - Flunitrazepam IV - Anaesthesiology studies. Anaesth Réanim Prat 8: 219, 1976.
5. Harry T V A, Richards D J - Lorazepam - A study in psychomotor depression. Br J Clin Pract 26: 371, 1972.
6. Hedges A, Turner P, Harry T V A - Preliminary studies on the central effects of lorazepam, a new benzodiazepine. J Clin Pharmacol 11: 423, 1971.
7. Jolly C - Oral premedication for operations. Lancet 1: 42, 1965.
8. Nicoletti R L, Nascimento A, Oliveira M P R, Freitas E C A - Medicação pré - anestésica no paciente adulto com lorazepam (Lorax). Rev Bras Anest 5: 625, 1977.
9. Norris W, Wallace P G M - Wy - 4036 (lorazepam). A study of its use in premedication. Br J Anaesth 43: 785, 1971.
10. Pendit S K, Heisterkamp D V, Cohen P J - Further studies of the effect of lorazepam on recall: A dose - time - effect relationship. Proceedings of a Symposium on Lorazepam Injection at the VI World Congress of Anaesthesiology, México City. Excerpta Medica, 1977.
11. Wilson J, Ellis E R - Oral premedication with lorazepam (Ativan): A comparison with heptabarbítone (Medomin) and diazepam (Valium). Br J Anaesth 45: 738, 1973.

EFEITOS TARDIOS DO ENFLURANO EM CRIANÇAS NASCIDAS POR OPERAÇÃO CESARIANA

O enflurano possui algumas vantagens na anestesia para operação cesariana, em função de baixo sangramento uterino, indução relativamente rápida e ausência de depressão neonatal. Entretanto, este anestésico é metabolizado originando fluoreto inorgânico; níveis séricos elevados deste metabolito são nefrotóxicos. São conhecidos os níveis séricos nefrotóxicos de fluoreto em pacientes adultos mas não em recém-nascidos.

No presente trabalho, foram acompanhados treze recém-nascidos de mães que sofreram cesariana sob anestesia geral com enflurano. As crianças foram seguidas por um período variável entre 6 e 12 meses após o nascimento, procurando-se detectar possíveis efeitos de níveis séricos elevados de fluoreto sobre a função renal ou as condições gerais das mesmas. Os níveis séricos de fluoreto nos recém-nascidos foram relativamente elevados porém muito abaixo dos considerados como nefrotóxicos em adultos com rins íntegros.

Não se observou nenhuma anormalidade neste estudo a longo prazo, concluindo-se que a anestesia com enflurano para cesariana não tem efeitos desfavoráveis persistentes nas crianças.

(Kristianson B, Magno R, Wickstrom I - Anesthesia for cesarian section - VI - Late effects on the infant of enflurane anesthesia for cesarean section. Acta Anaesth Scand 24: 187-189, 1980).

COMENTÁRIO: Curiosamente, foram pesquisados neste estudo os efeitos a longo prazo de enflurano administrado à mãe, sobre a função renal das crianças. Não se pode excluir, com base nestas observações, a possibilidade de alterações transitórias da função renal logo após o nascimento, embora elas pareçam pouco prováveis. Os mesmos autores, entretanto, estudaram a função renal de recém-nascidos nas mesmas condições, logo após o nascimento (Acta Anaesth Scand 24: 190 - 194, 1980) e verificaram que, embora os níveis séricos de fluoreto nos recém-nascidos estivessem ligeiramente elevados, não há alterações da função renal em decorrência. Concluíram ser o enflurano um anestésico seguro para uso em operação cesariana, pelo menos do ponto de vista do recém-nascido. (Nocite J R).