

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE LORAZEPAM E INOVAL
NA MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA (*)**

DR. ANTONIO VANDERLEI ORTENZI, E.A. ()**

DRA. NEUSA JÚLIA PANSARDI PAVANI (*)**

DR. LUIS ALVES DE MATOS (**)**

DR. RENATO ALVES DE OLIVEIRA JÚNIOR (***)**

DR. ALVARO GUILHERME BIZERRIL EUGÊNIO, E.A. (***)**

Cinquenta e quatro pacientes em bom estado geral (ASA I ou II) que deveriam submeter-se a cirurgia eletiva sob anestesia geral foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 27, um dos quais foi pré-medocado com lorazepam venoso (0,05 mg/kg) e o outro com a associação de 2,5 mg de dehidrobenzoperidol com 0,05 mg de fentanil por ml (2 ml para pacientes pesando até 70 kg e 3 ml para pacientes com mais de 70 kg, por via intramuscular). As injeções foram aplicadas na enfermaria, 30-40 minutos antes da indução, por pessoa que não participava da avaliação dos resultados.

Nos dois grupos obteve-se ansiólise/sedação comparável, não se registrando diferenças estatisticamente significantes para esse efeito. O lorazepam induziu amnésia anterógrada em maior número de pacientes, e essa diferença é estatisticamente significativa.

Discutem-se as reações adversas e as modificações apresentadas pelos sinais vitais durante o ensaio.

O lorazepam é um derivado benzodiazepínico que, determina sedação adequada e amnésia anterógrada. ^(6,7,8).

(*) Trabalho realizado no Hospital Universitário da Unicamp pela Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas e apresentado no 24.º Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Guarujá — São Paulo, 1977.

(**) Professor Assistente Doutor, Integrante do Serviço de Anestesia dos Hospitais Beneficência Portuguesa e Coração de Jesus, Campinas — SP.

(***) Professor Assistente.

(****) Residente — R2.

(*****) Residente — R1.

(*****) Professor e Coordenador da Disciplina de Anestesiologia; responsável pelo CET Integrado de Campinas.

recebido em 6/6/78

aceito em 4/7/78

Inoval é o nome comercial da associação do neuroléptico dehidrobenzoperidol com o analgésico fentanil, na proporção de 50:1. Esta associação também proporciona sedação. (1,2,3,4,5).

Com o objetivo de se avaliar os efeitos sedativos e amnésicos do lorazepam venoso comparados aos do Inoval intramuscular elaboramos o presente estudo.

MATERIAL E MÉTODO

Foram selecionados 54 pacientes de estado físico I ou II (ASA) que iam ser submetidos a anestesia geral para vários tipos de cirurgia. Excluíram-se mulheres grávidas e pacientes que necessitassem outros agentes psicotrópicos ou apresentassem hipersensibilidade a alguma das drogas em estudo.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos:

- I — *Grupo Lorazepam* — constituído de 15 mulheres e 12 homens, com idade variando de 19 a 57 anos (média 36,4), peso de 39 a 57 kg (média 57,5) e altura de 1,49 a 1,80 m (média 1,63) que receberam lorazepam na dose de 0,05 mg/kg de peso por via venosa não excedendo 4 mg,
- II — *Grupo Inoval* — constituído de 17 mulheres e 10 homens, com idade variando de 16 a 56 anos (média 36,5), peso de 40 a 85 kg (média 56,4) e altura de 1,50 a 1,80 m (média 1,61) que receberam Inoval na dose de 2 ml por via intramuscular se o peso fosse até 70 kg ou 3 ml se maior que 70 kg.

As fichas clínicas dos pacientes de ambos os grupos foram preenchidas de acordo com o roteiro seguinte:

a — medida dos sinais vitais antes da medicação pré-anestésica (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca e frequência respiratória);

b — avaliação dos pacientes quanto à ansiedade e apreensão através de uma escala semi-quantitativa de 5 pontos (acordado, apreensivo — 1; sonolento, agitado — 2; acordado, calmo — 3; sonolento, calmo — 4; dormindo — 5 pontos);

c — administração, 30 a 40 minutos antes do anestésico-cirúrgico, da medicação pré-anestésica por pessoa não envolvida na avaliação do paciente na sala cirúrgica; a droga e a dose usadas só foram identificadas após a conclusão total

da observação, ou seja, após a avaliação das 24 horas pós-operatórias;

d — exame imediato do local de aplicação da droga para detecção de possíveis reações locais (item observado por quem aplicou a droga);

e — avaliação quanto à ansiedade e apreensão dos pacientes na chegada à sala cirúrgica pela mesma escala considerando-se efeito sedativo a progressão de um ou mais pontos na escala; neste instante era chamada a atenção do paciente para características da sala cirúrgica como o uniforme dos médicos (gorro, máscara, etc.) e a lâmpada cialítica;

f — medida dos sinais vitais antes da indução;

g — anotação de possíveis efeitos colaterais da droga, obtidos por relato espontâneo mais observação e por interrogatório;

h — início da anestesia geral endovenosa mais inalatória com ventilação espontânea ou controlada, fazendo-se a indução com Inoval e tiopental, intubação traqueal após succinilcolina, manutenção com halotano e relaxamento muscular obtido com brometo de pancurônio ou dicloreto de dialil-bis-nor-toxiferina;

i — verificação durante a anestesia de possíveis efeitos colaterais da droga;

j — visita aos pacientes 24 horas após a cirurgia para:

1. avaliação da amnésia pela lembrança ou não de seis eventos específicos ligados ao ato cirúrgico: transferência do leito para a maca, entrada na sala cirúrgica, uniforme dos médicos, transferência da maca para a mesa cirúrgica, lâmpada cialítica e punção venosa) considerando-se ocorrência de amnésia, quando o paciente não se recordasse de quatro ou mais destes eventos;
2. anotação de possíveis efeitos colaterais atribuíveis à droga;
3. observação do local de injeção para surpreender alguma reação tardia;
4. julgamento da medicação pré-anestésica pelo investigador considerando-a totalmente adequada quando houvesse sedação e amnésia pelos critérios já relatados, parcialmente adequada quando houvesse sedação ou amnésia isoladamente e inadequada quando não houvesse nem sedação e nem amnésia.

A distribuição dos grupos por idade, sexo, cor e estado físico é apresentada, respectivamente, nos Quadros I, II, III e IV. A análise estatística demonstrou que os grupos são com-

QUADRO I
IDADES

Anos	Lorazepam	Inoval
< 20	1	2
20 — 30	9	6
31 — 40	6	9
41 — 50	8	7
51 — 60	3	3
Total	27	27
Amplitude	19-57 anos	16-56 anos

Análise de variância F = 0,01, NS

QUADRO II
SEXO

	Lorazepam	Inoval
Masculino	12	10
Feminino	15	17
Total	27	27

 $\chi_1^2 = 0,31$, NSQUADRO III
COR

	Lorazepam	Inoval
Branco	14	19
Preto	4	4
Mulato	9	4
Total	27	27

 $\chi_2^2 = 2,68$ NS

QUADRO IV

ASA	Lorazepam	Inoval
I	18	23
II	9	4
Total	27	27

 $\chi_1^2 = 2,53$ NS

paráveis em relação a estes elementos. Para esta análise estatística, utilizam-se os testes de Kruskal-Wallis, Friedman e Fisher.

RESULTADOS

No Quadro V aparecem os resultados da pré-medicação no que diz respeito à ação ansiolítica. Os dois grupos não apresentavam diferença estatisticamente significativa antes da pré-medicação (teste de Kruskal-Wallis, $H \cong 0,01$ não significativa). O teste de Friedman mostrou que tanto o lorazepam ($\chi^2_r = 8,33$; $0,001 < p < 0,01$) como o Inoval ($\chi^2_r = 10,70$; $0,001 < p < 0,01$) induziram sedação estatisticamente significativa. O testes de Kruskal-Wallis aplicado às di-

QUADRO V
CONDIÇÕES DOS PACIENTES QUANTO A ANSIEDADE E APREENSÃO
ANTES E DEPOIS DA MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA

"score"	condições do paciente	Lorazepam		Inoval	
		Antes	Após	Antes	Após
1	acordado apreensivo	10	3	11	6
2	sonolento agitado	—	—	—	—
3	acordado calmo	17	15	14	3
4	sonolento calmo	—	8	2	12
5	dormindo	—	1	—	6
Total		27	27	27	27
\bar{x} sedação		2,26	3,15	2,26	3,44

Resultados estatísticos:

antes \rightarrow lorazepam x Inoval, Kruskal-Wallis $H = 0,01$; NS

antes x após \rightarrow lorazepam, Friedman $\chi^2_r = 8,33$; $0,001 < p < 0,01$

antes x após \rightarrow Inoval Friedman $\chi^2_r = 10,70$; $0,001 < p < 0,01$

diferença antes-após lorazepam x Inoval, Kruskal-Wallis, $H = 0,92$; NS

ferenças de pontos na escala entre antes e depois da medicação mostrou que as duas drogas se comportavam de modo comparável, não havendo diferença estatisticamente significativa entre elas ($H = 0,92$, não significativa).

No Quadro VI resumem-se os achados relativos à memória dos eventos antes da indução. O lorazepam induziu maior incidência de amnésia para todos os eventos e as diferenças observadas ((teste exato de Fisher) são estatisticamente significantes para todos eles, exceto "entrada na sala cirúrgica".

No Quadro VII vê-se que, segundo os critérios acima definidos, mais pacientes no grupo lorazepam que no grupo Inoval tiveram uma pré-medicação totalmente adequada. As

QUADRO VI
LEMBRANÇA DOS EVENTOS ESPECÍFICOS LIGADOS AO ATO CIRÚRGICO

Eventos específicos	Lorazepam		Inoval		χ^2	p
	sim	não	sim	não		
transferência leito-maca	21	6	26	1	4,10	0,02 < p < 0,05
entrada na sala cirúrgica	20	7	25	2	3,33	NS
uniforme dos médicos	14	13	24	3	8,88	0,001 < p < 0,01
transferência maca-mesa	8	19	18	9	7,42	0,001 < p < 0,01
lâmpada cialítica	12	15	22	5	7,94	0,001 < p < 0,01
punção venosa	9	18	23	4	15,03	p < 0,001

diferenças observadas não são estatisticamente significantes (teste do Qui-quadrado, $\chi^2_2 = 4,32$, $0,10 < p < 0,20$).

QUADRO VII

ADEQUAÇÃO DA MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA NA OPINIÃO DO INVESTIGADOR

Parâmetros: sedação — obtenção de pelo menos 1 ponto na escala
amnésia — esquecimento de pelo menos 4 dos 6 eventos

Opinião do investigador	Lorazepam	Inoval
totalmente adequada (sedação e amnésia)	6	1
parcialmente adequada (sedação ou amnésia)	14	19
inadequada (sem sedação e sem amnésia)	7	7
Total	27	27

$\chi^2_2 = 4,32$; NS $0,10 < p < 0,20$

No Quadro VIII vê-se que os grupos não diferiam entre si, antes do tratamento, no que diz respeito aos sinais vitais. As modificações ocorridas após a medicação pré-anestésica aparecem no Quadro IX. No grupo lorazepam houve queda estatisticamente significativa da pressão sistólica (mas não da diastólica), aumento da frequência cardíaca e aumento da frequência respiratória. No grupo Inoval houve queda estatisticamente significativa da pressão sistólica e da pressão diastólica, a frequência cardíaca não se alterou e a frequência respiratória baixou.

QUADRO VIII
DADOS VITAIS ANTES DA MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA

	Lorazepam	Inoval	t	p
Pressão arterial sistólica (mmHg)	122,4	116,5	1,27	NS
Pressão arterial diastólica (mmHg)	81,3	73,5	1,08	NS
Frequência cardíaca (bat/min)	74,5	78,1	0,84	NS
Frequência respiratória (mov/min)	17,9	18,8	0,87	NS

QUADRO IX

VARIAÇÃO DOS DADOS VITAIS COM A MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA

	Lorazepam				Inoval			
	antes	após	t	p	antes	após	t	p
Pressão arterial sistólica (mmHg)	122,4	110,3	2,86	0,005 < p < 0,01	116,5	109,1	2,87	p < 0,01
Pressão arterial diastólica (mmHg)	81,8	78,0	1,88	NS	78,5	71,7	2,86	p < 0,01
Frequência cardíaca (bat/min)	74,5	85,4	4,11	p < 0,001	78,1	82,5	1,49	NS
Frequência respiratória (mov/min)	17,9	19,7	2,31	p < 0,05	18,8	16,2	3,98	p < 0,001

O local da injeção da droga não evidenciou reações imediatas ou tardias.

Em relação aos possíveis efeitos colaterais atribuíveis à medicação pode-se observar no Quadro X que pelo relato espontâneo e observação dos pacientes a incidência foi baixa. Por interrogatório, os pacientes de ambos os grupos mostraram uma mesma incidência de efeitos colaterais.

QUADRO X
EFEITOS COLATERAIS APRESENTADOS ANTES DA INDUÇÃO

		Lorazepam		Inoval	
		n.º	%	n.º	%
relato espontâneo • observação	ausência de efeitos	25	92,5	24	88,8
	choro	1	3,7	1	3,7
	tontura	1	3,7	1	3,7
	falta de ar	—	—	1	3,7
relato após interroga- tório	ausência de efeitos	19	70,3	19	70,3
	tontura	5	18,5	6	22,2
	náuseas, vômitos	1	3,7	—	—
	cefaléia	—	—	1	3,7
	moleza	2	7,4	1	3,7

Não observamos durante a anestesia e nem nas 24 horas pós-operatórias efeitos colaterais, que pudessem ser atribuídos à medicação pré-anestésica.

DISCUSSÃO

As doses adotadas para o lorazepam e para o Inoval já foram utilizadas por outros autores (3,5,7). A escala semi-quantitativa de avaliação do paciente quanto à ansiedade e apreensão também já o foi, permitindo mesmo a diferenciação entre droga e placebo (6).

Demonstramos que o lorazepam por via venosa e o Inoval por via intramuscular produzem sedação pré-anestésica adequada, confirmando o relato de outros autores (1,2,3,4,5,6,7,8).

A amnésia anterógrada induzida pelo lorazepam foi acentuadamente maior que a pelo Inoval e prolonga-se por seis horas em 80% dos pacientes (7).

Ambas as drogas foram bem toleradas e mostraram uma baixa incidência de efeitos colaterais.

Em relação aos dados vitais, as alterações observadas com ambas as drogas, embora às vezes significantes, foram de pequena importância clínica, permitindo o seu uso em pacientes de maior risco anestésico-cirúrgico.

CONCLUSÕES

Nos pacientes estudados e nas condições adotadas:

1. o Inoval por via intramuscular e o lorazepam por via venosa nas doses utilizadas induziram sedação que não pôde ser diferenciada estatisticamente;
2. o lorazepam por via venosa, comparado ao Inoval por via intramuscular, induziu amnésia anterógrada, num número estatisticamente maior de pacientes.

SUMMARY

A COMPARISON STUDY OF LORAZEPAM AND INOVAL FOR
PRÉ ANESTHETIC MEDICATION

Fifty four patients in good general health (ASA I or II), who were scheduled for elective surgery under general anesthesia were randomly divided in two groups of 27, one pre-medicated with intravenous lorazepam (0,05 mg/kg) and the other with the combination of 2,5 mg of dehidrobenezoperidol and 0,05 mg of fentanil per ml (2 ml for patients weighting up to 70 kg and 3 ml for patients above 70 kg, i.m.). The injections were given in the ward, 30-40 minutes before induction, by a person who did not participate of the evaluation of the results.

In the groups comparable ansiolytic/sedative effects were obtained, and the observed differences were not statistically significant. Lorazepam induced anterograde amnesia in a larger number of patients and the difference is statistically significant.

The observed adverse reactions and changes in vital signs during the trial are discussed.

REFERÊNCIAS

1. Norris W, Telfer A B M — Thalamonal as a pre-operative sedative. *Br J Anaesth* 40:517, 1968.
2. Wyant G M, Lewis B B H — Observations on Innovar as preoperative medication. *Can Anaesth Soc J* 16:377, 1969.
3. Figueiredo N V, Silva J C — Inoval em medicação pré-anestésica de adultos. *Rev Bras Cir* 65:273, 1975.
4. Portella A A V, Oliveira L F, Castro R A C, Azevedo M B D — Inoval como medicação pré-anestésica para cesareana. *Rev Bras Anest* 25:382, 1975.
5. Labrunie G M, Domingues Z M, Ribeiro R C — Inoval como pré-anestésico para bloqueio regional. *Rev Bras Cir* 65:177, 1975.
6. Assumpção M T, Pimentel F, Curras J S, Faria J R G, Mariani E L, Cremonesi E — Lorazepam por via intramuscular como medicação pré-anestésica. *Rev Bras Anest* 25:372, 1975.
7. Faria J R G, Pimentel F, Assumpção M T, Cremonesi E — Lorazepam venoso como medicação pré-anestésica. *Rev Bras Anest* 25:541, 1975.
8. Duarte D F, Linhares S, Gessen N, Oliveira A A M de, Conceição M J da, Brillinger L — Lorazepam and diazepam given by intramuscular route as pre-anesthetic medication: A double blind comparison. *Proceeding of a Symposium on Lorazepam Injection*, presented at the VI World Congress of Anesthesiology in Mexico City. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1977.