

1445

**O EFEITO DO DROPERIDOL E DO DIAZEPAM
NO CENTRO RESPIRATÓRIO E NA FUNÇÃO
VENTILATÓRIA PULMONAR**

DR. EITAN BARZILAY (*)

DR. ISRAEL BRUDERMAN ()**

DR. DAVID SOROKER (*)**

DR. SEYMOUR HOFFMAN (**)**

AP 1806

Neste estudo foram investigados os efeitos do droperidol no centro respiratório e comparados com os do diazepam. Trinta pacientes cirúrgicos com idade entre 20 a 50 anos foram divididos em dois grupos de quinze cada um. O primeiro grupo de pacientes recebeu 10 mg de diazepam intramuscular enquanto o segundo recebeu 5 mg de droperidol também intramuscular. Em ambos os grupos a sensibilidade do centro respiratório foi determinada antes e depois da administração das drogas pela curva obtida pela ventilação/minuto (V_e) e $PaCO_2$ depois da inalação de 7% de CO_2 em ar, por 5 minutos. Foi também calculado o espaço morto (V_d). No grupo de pacientes que receberam diazepam como pré-medicação, a sensibilidade média do centro respiratório foi 0,6 L/min/m²/mm Hg de $PaCO_2$ antes e 0,54 L/min/m²/mm Hg de $PaCO_2$ depois de receber o diazepam. No segundo grupo de pacientes o valor médio antes da administração do droperidol foi 0,77 L/min/m²/mm Hg de $PaCO_2$, enquanto que depois da administração da droga o valor médio diminuiu significativamente ($P < 0,001$) para 0,45 L/min/m²/mm Hg de $PaCO_2$, indicando uma depressão do centro respiratório. Somando-se a isto, o droperidol causou uma significativa diminuição na V_d (PL 0,05), enquanto não ocorreu modificação alguma depois do diazepam. A diminuição da V_d depois do droperidol sem uma modificação concomitante no volume corrente pode sugerir uma média broncoconstrição, resultante, mais provavelmente, de um efeito do bloqueio adrenergico beta desta droga.

(*) Sub-chefe do Dept de Anestesiologia do Hospital Kaplan, Rehovot e da Escola Médica de Hadassah, Univ Hebrew, Jerusalem, Israel.

(**) Chefe do Dpt de Doenças Pulmonares e Laboratório de Pesquisas Pulmonares do Hospital Meir, Kfar Saba, Prof Associado de Medicina da Esc Med de Sackler, Univ de Tel-Aviv, Israel.

(***) Chefe do Dept de Anestesiologia do Hospital Kaplan, Rehovot, Israel.

(****) Chefe do Dept de Anestesiologia do Hospital Meir, Kfar Sabar e da Escola Médica de Sackler, Tel-Aviv, Israel.

Uma das precauções do anestesiolegista é a sedação pré-operatória do paciente. As drogas narcóticas têm sido utilizadas para este fim, mas atualmente tem-se dado mais atenção ao uso de drogas tranqüilizantes, tanto só como em combinação com narcóticos (1,4). Foi proposto que as propriedades ansiolíticas do diazepam e droperidol podem vencer as dificuldades emocionais do paciente no período pré-operatório e possivelmente diminuir a necessidade de sedativos e analgésicos pós-operatórios na sala de recuperação. Os efeitos farmacológicos do diazepam estão bem documentados (5,7). Ele é caracterizado por produzir calma e um estado de relaxamento, sem qualquer efeito no centro respiratório, quando dado numa dose total de 10 mg i.m. Por outro lado, tem sido estabelecido que ele tem uma ação ligeiramente depressora no centro respiratório quando são usadas grandes doses (15-20 mg) (8,9).

Enquanto existem muitos relatos dos vários efeitos do diazepam quando empregado como premedicação de rotina, o droperidol somente tem sido utilizado usualmente em associação com outras drogas tais como fentanil, (10,12) assim até o momento, o nosso conhecimento dos efeitos desta droga isoladamente sobre o centro respiratório é desconhecido. Desde que ambas as drogas agem como tranqüilizantes, foram estudados a eficácia do droperidol na premedicação e seus efeitos no centro respiratório e na ventilação pulmonar e comparados aos do diazepam.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados trinta pacientes com idades de 20 a 50 anos. Um dia antes do estudo todos os pacientes se submeteram aos estudos de rotina da função pulmonar (R.F.P.) e aqueles com função normal foram incluídos. Foi realizado o seguinte estudo de rotina.

Volume pulmonar — foram determinados no Pulmonet Godart. O melhor dos três valores foi escolhido e convertido à temperatura corporal e pressão saturada de vapor d'água (B.T.P.S.). Os valores foram expressos em porcentagem dos valores normais (13). A capacidade residual funcional (CRF) foi medida pelo método de diluição do hélio (14).

Mecânica respiratória — incluindo medidas da velocidades média expiratória (VME) e porcentagem de volume expiratório forçado em segundo (FeV_4/FvC) e resistência das vias aéreas (Ra). A Ra e o volume de gás torácico (Vgt) foram

medidos com um plestimógrafo corporal de pressão variável^(15,16), A condutância das vias aéreas (Cva) foi expressa como a recíproca da resistência das vias aéreas. Para eliminar o efeito das modificações dos volumes pulmonares na resistência aérea, a condutância aérea específica (CAE) foi derivada de (Ca/Vgt).

Sensibilidade do centro respiratório — foi determinada pela alça obtida de ventilação minuto por m² de superfície corporal (Ve/m²), a PaCO₂Ve e PaCO₂ foram medidas em repouso respirando o ar ambiente por 3 minutos e depois de 5 minutos da respiração de 7% de CO₂ no ar. Uma alça média de 0,8 L/min/m²/mm Hg de PaCO₂ foi considerada como resposta normal do centro respiratório.

Ventilação do espaço morto — foi obtida pela medida do espaço morto (Vd) de acordo com a equação de Bohr:

$$V_D = V_t \times \frac{PaCO_2 - PeCO_2}{PaCO_2}$$

Gases arteriais — foram medidos pelas pressões parciais de oxigênio e dióxido de carbono e o pH, utilizando um analisador de gases sanguíneos Radiometer. As amostras de sangue arterial foram obtidas anaerobicamente através uma cânula plástica percutânea (Venflon) inserida na artéria radial, Antes deste procedimento realizava-se o teste de Allen.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de 15 cada um. Um grupo recebeu dose única de diazepam 10 mg i.m., o segundo grupo 5 mg de droperidol i.m. A sensibilidade do centro respiratório e a ventilação do espaço morto foram medidas em ambos os grupos no mesmo dia, 30 minutos depois da administração do diazepam e do droperidol, respectivamente.

O estudo foi realizado pelo método encoberto, isto é, o médico examinador não conhecia qual a droga que o paciente recebia de pré medicação.

RESULTADOS

A Fig. 1 resume a sensibilidade do centro respiratório nos pacientes antes e depois do diazepam. Como se pode ver, antes da administração da droga foi obtida a resposta média do centro respiratório (RCR) de 0,6 L/min/m²/mm Hg PaCO₂, não havendo modificações estatisticamente significativas na

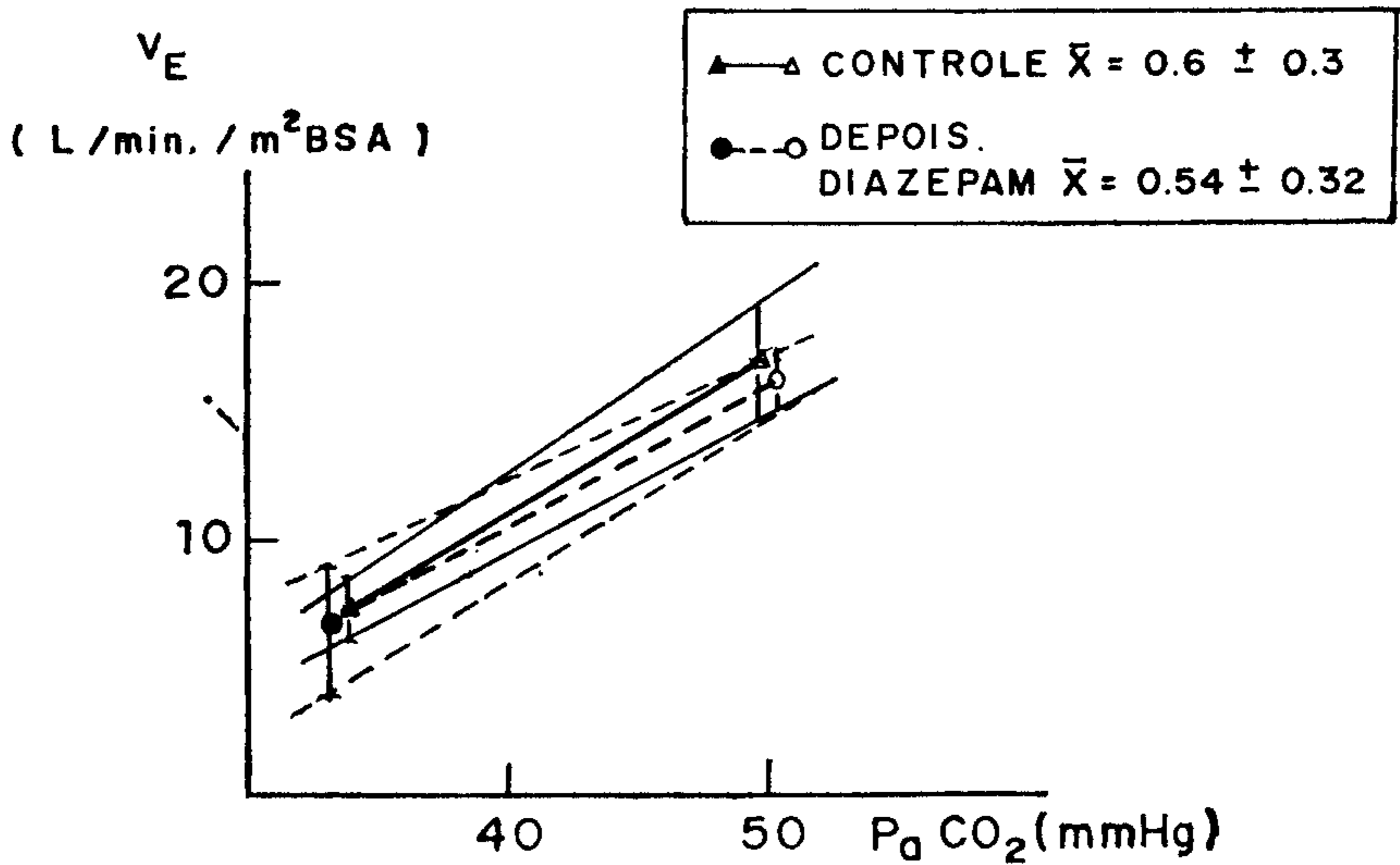


FIGURA 1

Efeito do diazepam na sensibilidade do centro respiratório em pessoas normais. Não ocorrem modificações importantes na alça (traçado contínuo) e depois (traçado interrompido) da administração de 10 mg de diazepam i.m. Os traçados finos (contínuo e interrompido) são os limites de confiança.

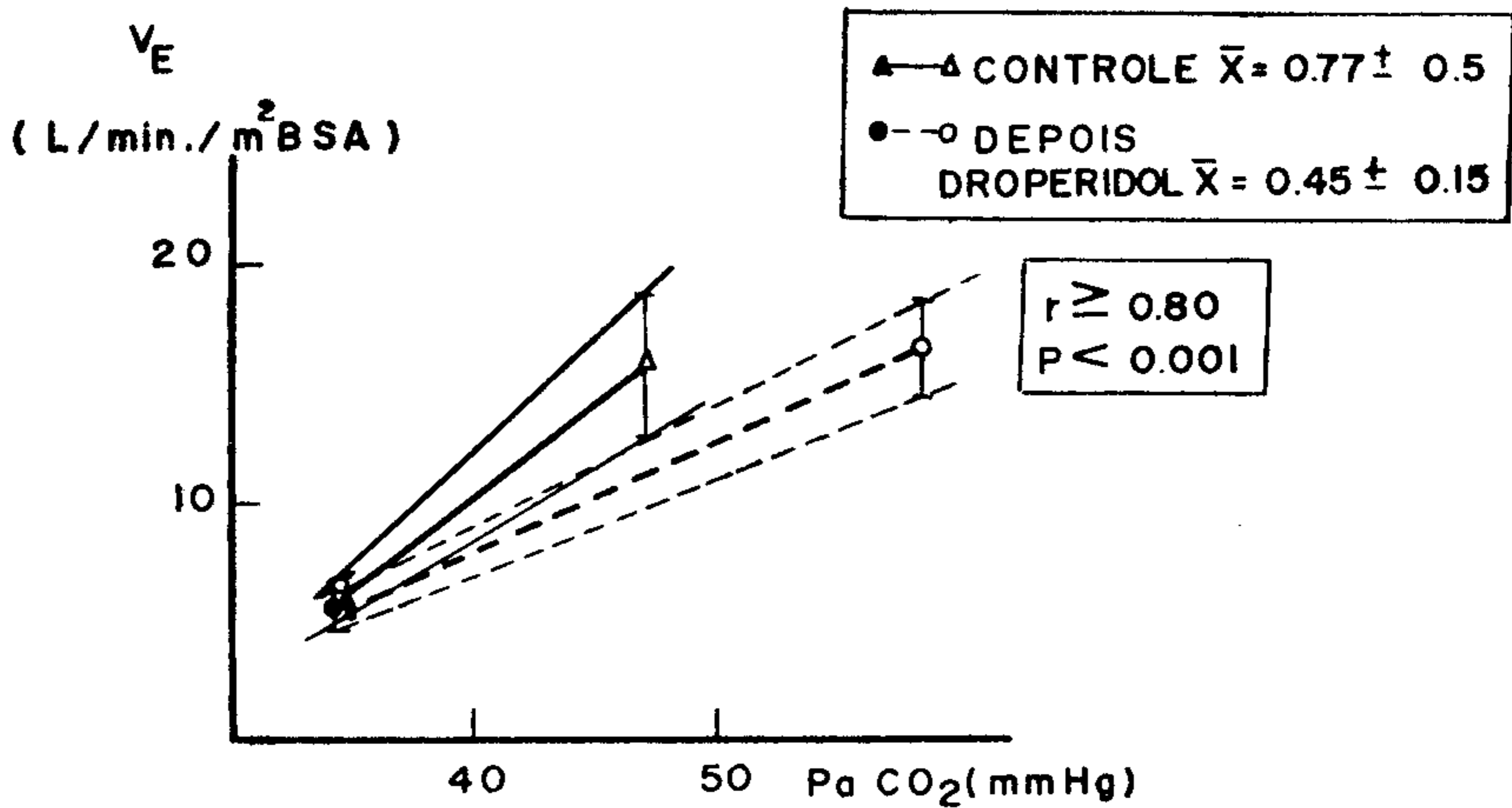


FIGURA 2

Efeito do droperidol na sensibilidade do centro respiratório. Notar a significância estatística da diminuição na alça depois do droperidol (traçado interrompido) indicando uma depressão do centro respiratório.

RCR depois do diazepam ($P < 0,5$). Os resultados da RCR antes e depois da administração do droperidol estão resumidos na Fig. 2. Ao contrário do primeiro grupo, a RCR diminui significativamente ($P < 0,001$) depois do droperidol de uma média de $0,77 \text{ L/min/m}^2/\text{mm Hg}$ de PaCO_2 para $0,45 \text{ L/min/m}^2/\text{mm Hg}$ de PaCO_2 . As figuras 3 e 4 mostram as diferenças em V_D nos dois grupos antes e depois da administração do diazepam e do droperidol. Enquanto que não houve modificação em V_D depois do diazepam (Fig. 3) quando comparado aos valores de controle, uma significativa diminuição em V_D ocorrem depois do droperidol ($P < 0,05$).

DISCUSSÃO

Enquanto os efeitos farmacológicos do diazepam no centro respiratório são bem conhecidos (^{5,9}), nós não pudemos encontrar qualquer relato na literatura com relação unicamente aos efeitos do droperidol sobre este mesmo centro respiratório. Dos nossos resultados fica evidente que o droperidol numa dose de 5 i.m. tem um efeito depressor no centro respiratório (Fig. 2). Uma vez que utilizado em combinação com o fentanil (^{10,12}) a bem conhecida ação depressora desta

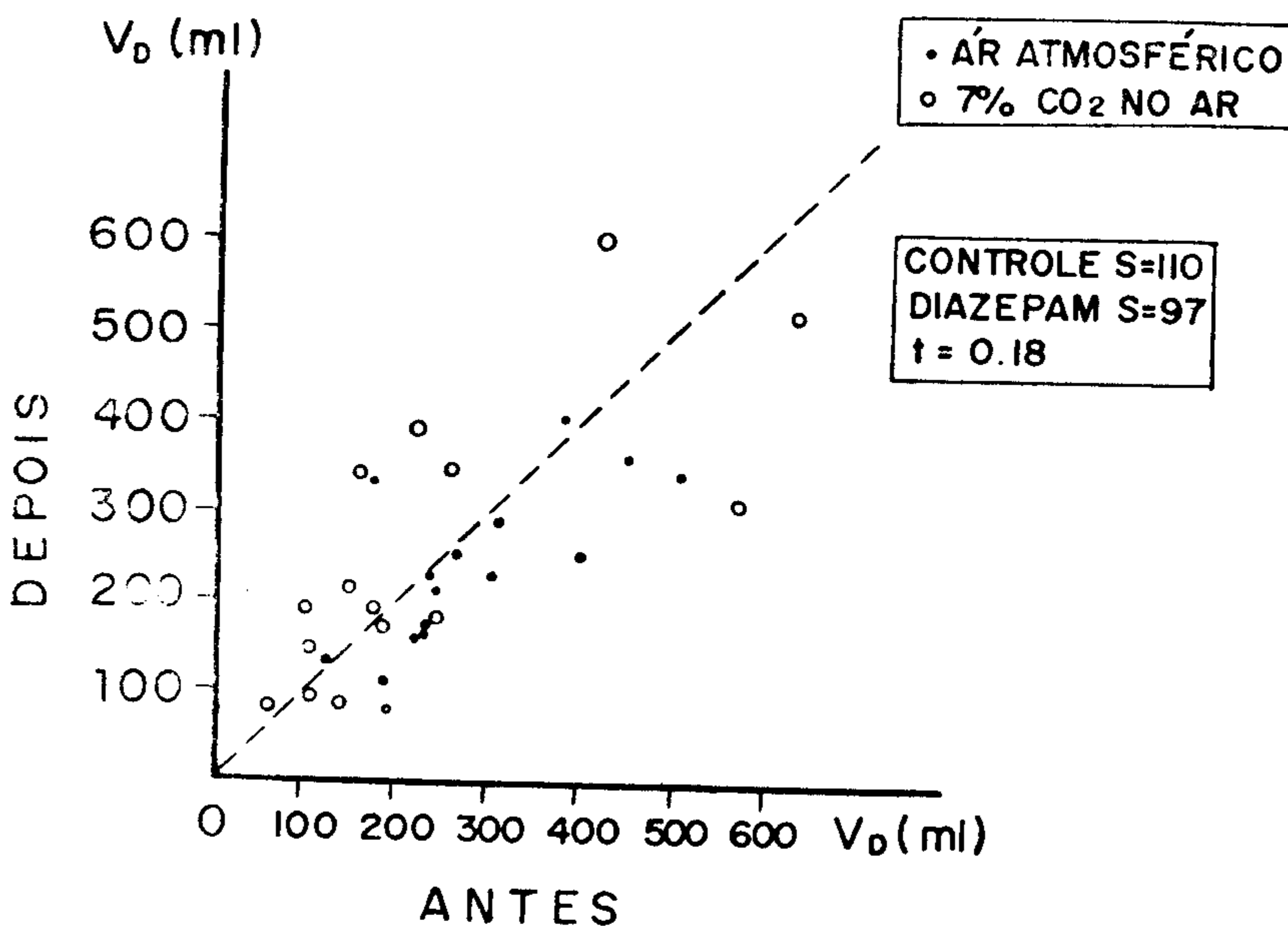


FIGURA 3

Efeito do diazepam no V_d . Não ocorreu modificação no V_d do diazepam nem com ar ambiente (circulo fechado) nem com 7% de CO_2 em O_2 (circulo aberto).

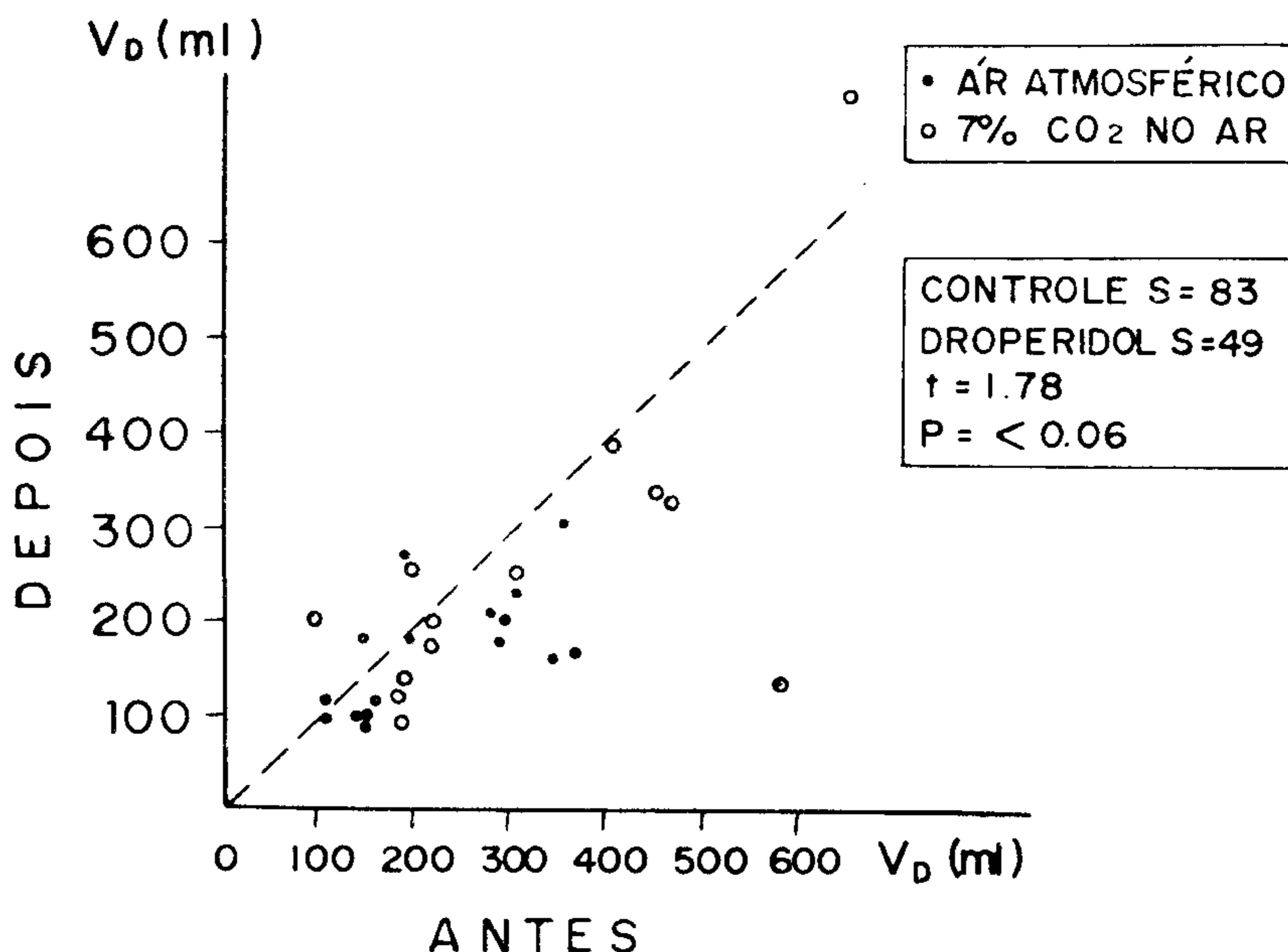


FIGURA 4

Efeito do droperidol no V_d . Note a diminuição estatisticamente significativa no V_d depois do droperidol.

última droga pode ser aumentada pelo droperidol, especialmente porque a ação do droperidol é prolongada⁽⁸⁷⁾. Com relação aos efeitos do diazepam no centro respiratório nossos resultados confirmam os relatos^(5,9) de que a dose de 10 mg i. m. não tem efeito no centro respiratório.

Existe também uma diferença nos efeitos do diazepam e droperidol no V_D . Enquanto que o diazepam não tem efeito no V_D (Fig. 3), o droperidol causou uma diminuição estatística significativa no V_D (Fig. 4). Uma diminuição no V_D sem modificação significativa do volume corrente, como foi encontrada nos nossos casos, sugere broncoconstrição⁽¹⁸⁾.

O droperidol é bem conhecido por ter um efeito farmacológico nos receptores adrenérgicos alfa e beta. Entretanto, este efeito é controvertido⁽¹⁹⁾ o droperidol tem um apreciável efeito bloqueador adrenérgico beta como visto por sua abolição de batimentos ectópicos supraventriculares em pacientes, durante anestesia. Long e al⁽²⁰⁾ relataram que o droperidol em doses clínicas não tem ação bloqueadora nem alfa nem beta adrenérgica. Por outro lado, Dundee⁽²¹⁾ descreveu uma mediana ação bloqueadora alfa sobre as arteríolas. Uma vez que a broncoconstrição pode ser devida ao efeito bloqueador beta, ou efeito estimulante alfa, desta droga, nossos re-

sultados concordam com os de Alexander, de que o droperidol pode ter um efeito bloqueador adrenérgico beta. Ao contrário de nossos resultados, Cottrell e al⁽²²⁾ acharam uma diminuição significativa na resistência aérea depois do uso intramuscular de droperidol em quatro pacientes. Eles chegaram a estes resultados pela medida da RA e do volume difícil aceitar seus resultados em vista das diferenças não de gases torácico (V_{gt}) pela técnica pletismográfica corporal e CRF pela técnica de diluição do hélio. Entretanto, é difícil aceitar seus resultados em vista das diferenças não usuais⁽³¹⁾ por eles encontrada entre CRF e V_{gt} que foram medidas em pessoas normais durante a fase de controle.

Concluindo a ação depressora central do droperidol no centro respiratório sempre com seu efeito medianamente broncoconstritor na árvore brônquica, sugere que esta droga não deveria ser utilizada como premedicação em pacientes com doença pulmonar crônica obstrutiva nem em combinação com outras drogas depressoras^(10,12).

SUMMARY

THE EFFECT OF DROPERIDOL AND DIAZEPAM ON THE RESPIRATORY CENTER AND VENTILATORY FUNCTION OF THE LUNG

In the present study the effects of droperidol on the respiratory center as compared to those of diazepam were investigated. Thirty surgical patients aged between 20 to 50 years were divided in two groups of 15 each. One group of patients received 10 mg, diazepam i.m. while the second group received 5 mg, droperidol i.m. In both groups the respiratory center sensitivity was determined before and after administration of drugs from the slope obtained by the respiratory minute ventilation (V_e) and $PaCO_2$ after inhalation of 7% CO_2 in air for 5 minutes. In addition, the dead space (V_d) was calculate as well. In the group of patients who received diazepam as premedication, the mean respiratory center sensitivity was 0.6 L/min/m²BSA/mmHg $PaCO_2$ before and 0.54 L/min/m² BSA/mmHg $PaCO_2$ after receiving diazepam. In the second group of patients, the mean slope before giving droperidol was 0.77 L/min/m²BSA/mmHg $PaCO_2$, while after administration of the drug the mean slope decreased significantly ($P < 0.001$) to 0.45 L/min/m²BSA/mmHg $PaCO_2$, indicating a depression of the respiratory center. In addition, droperidol caused a significant decrease ($P < 0.05$), while no change in V_d occurred after diazepam. The decrease in V_d after droperidol without a concomittant change in tidal volume may suggest a mild bronchoconstriction, resulting most probably from a beta-adrenergic blocking effect of this drug.

REFERÊNCIAS

1. Cormier A, Gojette M, Keeri-Szanto M and Rheault J -- A comparison of the action of Meperidine and Diazepam in anaesthetic premedication — *Can Anaesth Soc J*, 13:368-373, 1966.
2. Tornetta F J — Diazepam as pre-anaesthetic medication — *Anesth Analg*, 44:449-452, 1965.

3. Dixon L, Tilton M and Briggs J A — A comparison of the sedative and cardiorespiratory effects of Diazepam and Pentazocine for premedication — *Anesth Analg Cur Res* 49/4:546-550, 1970.
4. Steen S N and Hahl D — Controlled evaluation of parenteral Diazepam as a preanesthetic medication: A statistical study — *Anesth Analg*, 48:549-554, 1969.
5. Dalen J E, Evans G L, Banas J S, Brooks H L, Paraskos J A and Dexter L — The hemodynamic and respiratory effects of Diazepam — *Anesthesiology*, 30:259-263, 1969.
6. Catchlove R F H and Kafer E R — The effects of Diazepam on respiration in patients with obstructive pulmonary disease, *Anesthesiology*, 34:14-18, 1971.
7. Heinonen J and Muittari A — The effect of Diazepam on airway resistance in asthmatics — *Anaesthesia*, 27:37-40, 1972.
8. Catchlove R F H and Kafer E R — The effects of Diazepam on the ventilatory response to Carbon Dioxide and on steady-state gas exchange — *Anesthesiology*, 34:9-13, 1971.
9. Cegla V H — The use of CO₂ response curves to determine the respiration depressant action of drugs with Diazepam as an example — *Pneumonologie* 149:219-227, 1973.
10. Steele P R and Masheter H C — Phenoperidine and Droperidol as premedicants — *Anaesthesia*, 26:311-317, 1971.
11. Nicoletti R L, Sato M, Soares P M, Lourenco G F S and Elias L — Uso da associação fentanyldihydro benzoperidol para a produção de anestesia geral, neuroleptoanalgesia — *Rev Bras Anest* 14:239-250, 1964.
12. De Castro J and Mundelleer P — Dihydrobenzoperidol et Fentanyl — Symposium sur la Neuroleptoanalgesie — 1er Congress Europeen d'Anesthesiologia, Viene, 1962.
13. Needham C D, Rogan M C and McDonald J — Normal standards for lung volumes, intrapulmonary gas-mixing and maximum breathing capacity. *Torax*, 9:313-317, 1954.
14. Meneely G R and Kaltreider N L — Volume of the lung determined by helium dilution — *J Clin Invest*, 28:129-139, 1949.
15. Dubois A B, Botelho S Y, Bedell G N, Marshall R and Comroe J H — A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects — *J Clin Invest* 35:322-326, 1956.
16. Du Bois A B, Botelho S Y and Comroe J H Jr — A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: Values in normal subjects and in patients with respiratory disease — *J Clin Invest* 35:327-335, 1956.
17. Cressman N A, Plostnieks J and Johnson P C — Absorption, metabolism and excretion of Droperidol by human subjects following intramuscular and intravenous administration — *Anesthesiology*, 38:363-369, 1973.
18. Nadel J A, Colebatch H J H and Olsen C R — Location and mechanism of airway constriction after barium sulfate microembolism — *J Appl Physiol*, 19:387-394, 1964.
19. Alexander J P — Dysrhythmia and oral surgery — *Br J Anaesth*, 43:777-780, 1971.
20. Long G, Dripps R D and Price H L — Measurement of anti-arrhythmic potency of drug in man: Effects of D B P — *Anesthesiology*, 28:318-323, 1967.
21. Dundee J W and Wyant G M — Intravenous anaesthesia — First Edition, London, Churchill Livingstone, 1974, pp 209-210.
22. Cotrell J E, Wolfson B and Siker E S — Changes in airway resistance following Droperidol, Hydroxyzine and Diazepam in normal volunteers — *Anesth & Analg* 55:18-21, 1976.