

DIAZEPAM COMO AGENTE DE INDUÇÃO (*)

DR. DANILO FREIRE DUARTE, E.A. (**)

DR. AMIR ANTONIO MARTINS DE OLIVEIRA (***)

DR. NILTON GESSER (***)

DR. SAUL LINHARES (***)

DR. HEITOR KATSUMI DOI (****)

192061
Os autores estudaram o diazepam, injetado por via venosa nas doses de 0,3 e 0,4 mg/kg como agente de indução, em 40 pacientes. Somente 24 destes pacientes dormiram, porém os demais, com exceção de 2, manifestaram total indiferença permitindo que a indução fosse completada sem dificuldade com agentes voláteis. Constatou-se que, nas doses usadas, o medicamento não modifica, significativamente, a frequência do pulso, a pressão arterial sistólica, diastólica e média. Foi observada uma tendência ao aumento da frequência respiratória e uma diminuição estatisticamente significativa do volume minuto respiratório.

Concluiu-se que o diazepam pode ser usado para indução da anestesia quando o emprego de barbituratos não for aconselhável.

A indução da anestesia utilizando agentes administrados por via venosa obteve indiscutível preferência, devido a rapidez com que a mesma é conseguida e o conforto que oferece aos pacientes. Dentre as substâncias empregadas, destacam-se os barbitúricos de ação ultracurta que, embora apresentem um número pequeno de contra-indicações absolutas, provocam uma série de para-efeitos como tosse, predisposição ao laringoespasma bronquioloconstrição (7,11) e comprometimento da função cardiovascular, em especial nos pacientes de grande risco (19,12,13,15).

(*) Trabalho realizado no Hospital Gov. Celso Ramos. Apresentado ao XX Congresso Brasileiro de Anestesiologia — Novembro de 1973, São Paulo.

(**) Professor Adjunto da Universidade Federal de Santa Catarina. Chefe da Divisão de Anestesia e Reanimação da F.H.S.C.

(***) Médicos da Divisão de Anestesia e Reanimação da F.H.S.C.

(****) Residente do C.E.T. do Hospital Gov. Celso Ramos.

O diazepam foi gentilmente fornecido pelo Laboratório ROCHE.

No início da década de 60 tornou-se disponível o diazepam, um benzodiazepínico cujas propriedades farmacológicas, estudadas por Randall e col (21), nos permitimos resumir, acrescentando observações de outros pesquisadores.

Diminui a atividade espontânea ou induzida em animais. Em ratos, reduz a agressividade despertada por lesão septal e a úlcera de "stress" causada pela imobilização, evidenciando uma atividade ansiolítica. Diminui o tono da musculatura esquelética por ação central e é dotado de indiscutível efeito anticonvulsivante.

Não modifica as respostas à oclusão de carótidas e estimulação do vago e nem interfere com os efeitos dos neuro-hormônios adrenérgico e colinérgico. Não possui ação anti-emética. Embora Brown e col. (5) assinalem um grau moderado de analgesia, esta propriedade não foi confirmada por outros, ainda que a atividade anti-analgésica não tenha sido registrada (10,20). A droga promove amnésia (20) e, em doses elevadas, tem efeito hipnótico. Aumenta o inotropismo cardíaco sendo este resultado obtido, indiretamente, por aumento do fluxo coronariano (1,2). O débito cardíaco permanece inalterável (9,19) e a resistência vascular periférica diminui (1), podendo ser este um fator que venha justificar a hipotensão arterial relatada em alguns trabalhos (16). A diminuição da pressão arterial não foi obtida em outros ensaios (10,19,20) e não representa, conseqüentemente, um ponto de vista unânime.

Muitos autores admitem que o diazepam não causa depressão respiratória (8,32) podendo, inclusive, reduzir o efeito depressor da meperidina, se as duas substâncias forem usadas simultaneamente (8). Contudo, há também discordâncias a este respeito. Fox e col. (16) relatam apnéia com duração média de 29.67 segundos em 20% de 100 pacientes nos quais o diazepam foi administrado na dose média de 0.33 mg/kg. Dalen e col. (9) constataram diminuição do volume minuto respiratório devido a uma diminuição do volume corrente em todos os pacientes observados. Catchlove e col. (6), em estudo mais sofisticado, concluíram que o diazepam diminui a resposta ao CO₂ e altera as características das trocas gasosas modificando V_E/V_T . Estas modificações estão frequentemente associadas à elevação da PaCO₂. Sendo as características da droga favoráveis ao seu emprego em anestesiologia foi a mesma utilizada em medicação pré-anestésica (4,17,24), em procedimentos endoscópicos (14), cardioversão (25) e como agente de indução (3,5,10,16,19,20,23,26).

O presente trabalho visa uma reavaliação do diazepam na indução anestésica focalizando, basicamente, as alterações

de pressão arterial, frequência de pulso, frequência respiratória e volume minuto respiratório.

MATERIAL E MÉTODO

Realizamos nossas observações em 40 pacientes de ambos os sexos, selecionados ao acaso, com idades extremas de 17 e 58 anos, dos quais 37 foram classificados em estado físico I e 3 em estado físico II (ASA). Receberam, como medicação pré-anestésica, por via intramuscular, 45 minutos a 1 hora antes da anestesia, uma das seguintes combinações: meperidina 1 mg/kg + atropina 0.5 mg ou diazepam 5 a 10 mg + atropina 0.5 mg. Imediatamente antes da indução, 26 pacientes foram considerados calmos e 14 foram considerados tensos. Qualificamos como calmo o paciente lúcido, cooperando, com a frequência do pulso e pressão arterial com valores similares aos obtidos na véspera da cirurgia. Como tenso qualificamos o paciente apreensivo com ou sem alterações dos sinais vitais e também o aparentemente calmo, porém com alteração de, pelo menos, 2 dos sinais acima referidos. Após canulação de uma veia calibrosa do antebraço ou do dorso da mão, para permitir gotejamento da solução glicosada a 5%, era registrada a frequência do pulso, contada na artéria radial, a pressão arterial, tomada pelo método auscultatório, a frequência da respiração, contada por observação dos movimentos torácicos e o volume minuto respiratório, medido pelo ventilômetro de Wright. A pressão arterial média era determinada pela seguinte fórmula:

$$P. \text{ média} = P. \text{ diast.} + \frac{P. \text{ sist.} - P. \text{ diast.}}{3}$$

Num primeiro grupo de 20 pacientes (Grupo I) procedemos a indução administrando por via venosa 0.3 mg/kg de diazepam. Num segundo grupo, também de 20 pacientes, (Grupo II), administramos 0.4 mg/kg. Este fármaco era injetado diretamente na veia, através de uma torneira de 3 vias adaptada ao canhão da agulha. Os parâmetros referidos eram novamente registrados 1 minuto e 5 minutos após o término da injeção de diazepam. Durante este tempo observávamos se o paciente adormecia e, nesta eventualidade, pesquisávamos os reflexos palpebral e corneoconjuntival e a sensibilidade dolorosa. No período de observação não era permitida qualquer manobra que pudesse alterar os parâmetros a serem avaliados.

O grupo I era constituído por 4 indivíduos do sexo masculino e 16 do sexo feminino com idade média de 33.5 anos e o grupo II era constituído por 7 indivíduos do sexo masculino e 13 do sexo feminino, com idade média de 31.7 anos. Levando em conta que, a par destes dados, a grande maioria dos pacientes foi classificada em estado físico I, podemos considerar os dois grupos como homogêneos.

RESULTADOS E COMENTARIOS

No grupo I, 9 pacientes dormiram, 9 apresentaram total indiferença ao ambiente e às manobras eventualmente realizadas, de modo a permitirem a continuidade da indução com anestésicos voláteis, sob máscara, sem qualquer reação. Observamos loquacidade em 1 paciente, com frases incoerentes, sendo a indução complementada com tiopental sódico a 2.5%. Finalmente, em 1 paciente a dose administrada não exerceu qualquer efeito significativo. O reflexo palpebral foi abolido em 3 dos 9 pacientes que adormeceram e o reflexo corneoconjuntival em 1 deles. Em nenhum caso foi constatada abolição da dor, pesquisada pelo pinçamento da pele e tecido subcutâneo na região peitoral.

No grupo II, 15 pacientes dormiram e 5 tornaram-se totalmente indiferentes ao meio, sendo a indução completada com tiobarbiturato em dose nunca superior a 100 mg, ou com agente volátil. O reflexo palpebral foi abolido em 6 pacientes e o reflexo corneoconjuntival em 1 paciente, que apresentou também abolição da sensibilidade dolorosa, pesquisada pelo método já descrito.

As figuras 1 e 2 apresentam a média das pressões arteriais sistólica e diastólica, medidas imediatamente antes, 1 e 5 minutos após a administração de 0,3 mg/kg e 0,4 mg/kg de diazepam, respectivamente. Podemos constatar que em nenhum dos 2 grupos houve alterações dignas de nota.

Os valores médios da frequência de pulso, P.A. média, da frequência respiratória e do volume minuto respiratório, com o respectivo desvio padrão, são reunidos nos quadros I e II. Em ambos os grupos os parâmetros circulatórios avaliados não apresentaram diferenças estatisticamente significativa. No que concerne à frequência respiratória, constatamos uma tendência à elevação. Contudo, utilizando o teste de Student para comparar a frequência básica às obtidas após a injeção do medicamento, verificamos que a frequência registrada 5 minutos depois da injeção de 4.3 mg/kg de diazepam aproximava-se da significação estatística ($t = 1,9$). A diminuição do volume minuto respiratório foi evidente. Para o grupo I, $P < 0,05$ e para o grupo II

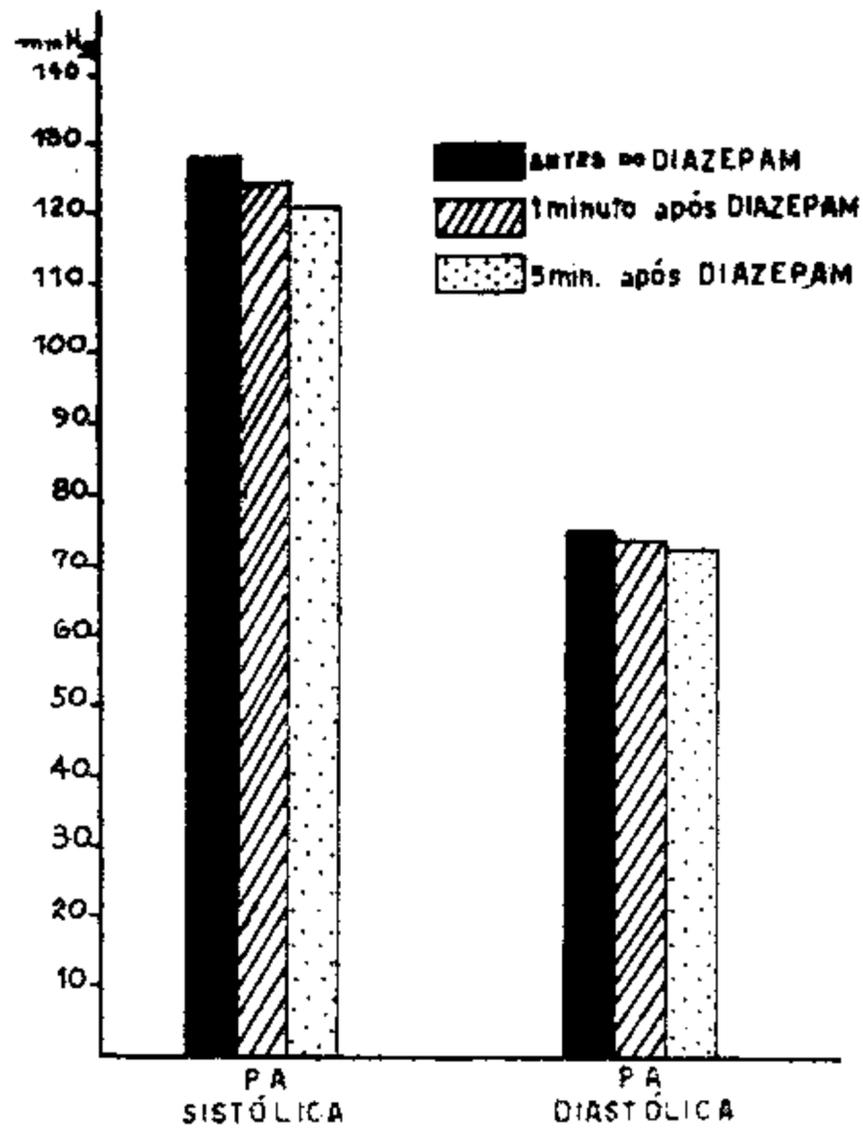


FIGURA 1

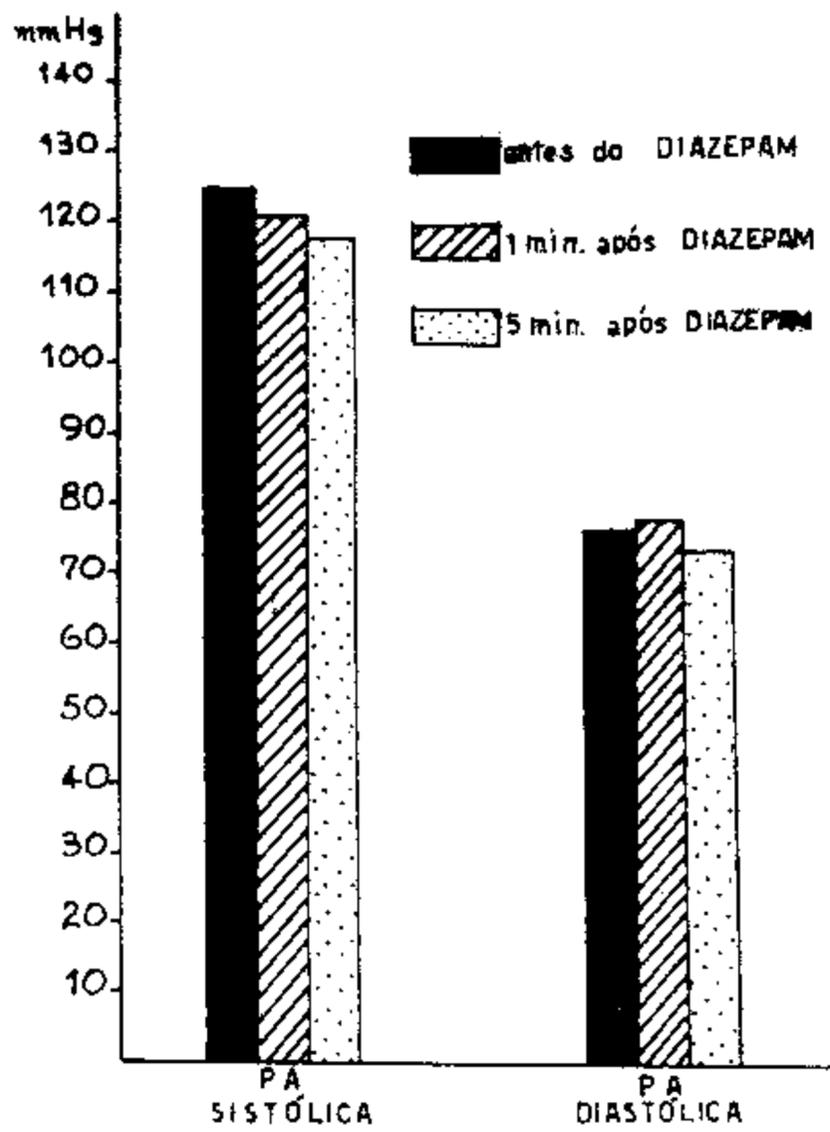


FIGURA 2

QUADRO I

VALORES MÉDIOS DA FREQUÊNCIA DO PULSO, PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA, FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA E VOLUME MINUTO RESPIRATÓRIO \pm DESVIO PADRÃO, IMEDIATAMENTE ANTES, 1 E 5 MINUTOS APÓS DIAZEPAM 0.3 mg/kg. (Grupo I)

	Frequência do pulso	P. A. média	Frequência respiratória	Volume minuto respiratório
Imediatamente Antes	91,3 \pm 13,6	92,6 \pm 15,3	15,4 \pm 4	5.605 \pm 1.900
1 minuto Após	88,5 \pm 13,5	91,2 \pm 16,2	17,7 \pm 4,2	4.440 \pm 1.093
5 minutos Após	85 \pm 13,1	88,3 \pm 12,6	17,2 \pm 4,1	4.350 \pm 910

QUADRO II

VALORES MÉDIOS DA FREQUÊNCIA DO PULSO, PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA, FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA E VOLUME MINUTO RESPIRATÓRIO \pm DESVIO PADRÃO, IMEDIATAMENTE ANTES, 1 E 5 MINUTOS APÓS DIAZEPAM 0.4 mg/kg. (Grupo II)

	Frequência do pulso	P. A. média	Frequência respiratória	Volume minuto respiratório
Imediatamente Antes	88,9 \pm 15,1	92 \pm 14,3	16,6 \pm 3,6	6.691 \pm 2.510
1 minuto Após	87,3 \pm 18,6	90,5 \pm 15,6	17,2 \pm 5,4	4.645 \pm 1.298
5 minutos Após	86,3 \pm 15,4	88,7 \pm 16	17,4 \pm 13,7	4.807 \pm 1.280

$P < 0,01$. O aumento da dose agravou o comprometimento da função respiratória. Um paciente do grupo II apresentou apnéia durante 20 segundos, logo após a injeção do medicamento. Assim, nossos resultados, neste sentido, não foram tão favoráveis quanto os relatados por alguns autores (6,8,10) e mais se aproximam dos apresentados por Knapp e col (19), Fox e col (16) e Dalen e col (9). Deve ser levado em conta que todos os pacientes estudados haviam recebido medicação pré-anestésica, podendo a depressão respiratória, eventualmente resultante desta, ter sido intensificada pelo diazepam intravenoso.

Os resultados por nós obtidos autorizam-nos a aceitar que o diazepam, nas doses utilizadas, pode representar uma alternativa para a indução venosa quando houver limitações para o emprego de barbituratos.

A hipnose não é conseguida em todos os pacientes, mas a complementação da indução com agentes gasosos ou voláteis é extremamente fácil, dada a indiferença apresentada pelos pacientes que permaneceram acordados. A grande variação individual, na resposta ao diazepam, a este propósito, já havia sido assinalada (5,16,18), admitindo Brow (5) que a dose de 0.8 mg/kg assegura resultados satisfatórios, independentes da medicação pré-anestésica.

Não observamos tosse, laringoespasma, nem aumento de secreção. Nos 2 grupos registramos 2 casos de soluços e 14 pacientes queixaram-se de dor durante a injeção, no trajeto venoso. A substância parece oferecer boa margem de segurança, no que diz respeito à função circulatória, porém o seu efeito sobre o volume minuto respiratório deve ser observado com prudência. Merece ainda ser focalizado que, embora a dose de 0.4 mg/kg amplie o número de pacientes em que a hipnose foi conseguida sem qualquer complementação intensifica também o seu efeito sobre a função respiratória e por isso a administração de doses maiores deve ser encarada com reservas.

SUMMARY

DIAZEPAM IN THE INDUCTION OF ANESTHESIA

Diazepam was studied, in 40 patients as an anesthetic induction agent. The drug was injected intravenously in doses of 0.3 and 0.4 mg/kg. Among the 40 tested patients only 24 slept, but the others, except 2, were extremely cooperative and the induction of anesthesia was easily completed with inhalation anesthetics.

Diazepam, in the used doses, produced no significant changes on pulse rate, systolic, diastolic and mean arterial blood pressure. There was an increase in respiratory rate and a statistically significant decrease in respiratory minute volume.

It is concluded that diazepam is a suitable anesthetic induction agent when the use of barbiturates is not advisable.

REFERÊNCIAS

1. Abel R M, Staroscik R N, Reis R L — Effect of diazepam (valium) on left ventricular function and systemic vascular resistance. *J Pharmacol and Exper Therap* 173:364, 1970.
2. Abel R M, Reis R L, Staroscik R N — Coronary vasodilatation following diazepam (valium). *Brit J Pharmacol* 38:620, 1970.
3. Baker A B — Induction of anaesthesia with diazepam. *Anaesthesia* 24:388, 1969.
4. Brandt A L, Oakes F D — Preanesthesia medication: double blind study of a new drug, diazepam. *Anesth and Analg* 44:557, 1965.

5. Brown S S, Dundee J W — Clinical studies of induction agents. *Brit J Anesth* 40:108, 1968.
6. Catchlove R F H, Kafer E R — The effect of diazepam on the ventilatory response to carbon dioxide and on steady state gas exchange. *Anesthesiology* 34:9, 1971.
7. Collins V J — *Principles of Anesthesiology*. Philadelphia, Lea-Febiger, 1966.
8. Cohen R, Finn M, Steen S N — Effect of diazepam and meperidine alone and in combination on respiratory response to carbon dioxide. *Anesth and Analg* 48:353, 1969.
9. Dalen J E, Evans G L, Banas J S, Brooks H L, Paraskos J A, Dexter L — The haemodynamic and respiratory effect of diazepam (valium). *Anesthesiology* 30:259, 1969.
10. Dechene J P, Desrosiers R — Diazepam in pulmonary surgery. *Can Anaes Soc J* 16:162, 1969.
11. Dundee J W — *Thiopentone and Other Thiobarbiturates*. Edinburg, Livingstone, 1956.
12. Eckstein J W, Hamilton W K, McCammond J M — The effect of thiopental on peripheral venous tone. *Anesthesiology* 22:525, 1961.
13. Elder J D, Nagano S M, Eastwood D W, Harnagel D — Circulatory changes associated with thiopental anesthesia in man. *Anesthesiology* 16:394, 1955.
14. Emmett J A J — The use of intravenous diazepam (valium) as a sedative and relaxant in urological endoscopic procedures. *Can Anaesth Soc J* 16:162, 1969.
15. Fieldman E J, Ridley R W, Wood E H — Hemodynamic studies during thiopental sodium and nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology* 16:473, 1955.
16. Fox G S, Wynands J E, Bhambhani M — A clinical comparison of diazepam and thiopentone as induction agents to general anesthesia. *Can Anaes Soc J* 15:281, 1968.
17. Gonçalves B, Maia J C, Santos C B — Uso de um benzodiazepínico (valium) como medicação pré-anestésica. *Rev Bras Anest* 16:458, 1966.
18. Katz J, Finestone S C, Pappas M T — Circulatory response to tilting after intravenous diazepam in volunteers. *Anesth and Analg* 46:243, 1967.
19. Knapp R B, Dubow — Comparison of diazepam with thiopental as an induction agent in cardiopulmonary disease. *Anesth and Analg* 49:722, 1970.
20. McClish A — Diazepam as an intravenous induction agent for general anaesthesia. *Canad Anaes Soc J* 13:562, 1966.
21. Randall L O, Heise G A, Schaller W, Bagdon R E, Banziger R, Boris A, Moc R A, Abrams W B — Pharmacological and clinical studies on valium, a new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class. *Curr Ther Res* 3:405, 1961.
22. Steen S N, Weitzner S W, Amaha K, Martinez L R — The effect of diazepam on the respiratory response to carbon dioxide. *Can Anaes Soc J* 13:374, 1966.
23. Stovner J, Endresen R — Diazepam in intravenous anesthesia. *Lancet* 7425:1298, 1965.
24. Tornetta F J — Diazepam as preanesthetic medication. *Anesth and Analg* 44:449, 1965.
25. Vince L N, Wyant G M, Lopez J F — Diazepam in cardioversion. *Can Anaes Soc J* 18:166, 1971.
26. Wyant G M, Studney L J — A study of diazepam (valium) for induction of anaesthesia. *Can Anaes Soc J* 17:166, 1970.