

Uso do Midazolam como Agente de Indução

Sérgio Galluf Pederneiras, TSA¹, Maria Cristina S. A Justo da Silva, TSA²,
Nicolau Teixeira Filho, TSA³ & Danilo Freire Duarte, TSA⁴

Pederneiras S G, Justo da Silva M C S A, Teixeira Filho N, Duarte D F - Midazolam as induction agent.

Sixty patients, ASA I or II, both sex, were observed during induction with midazolam (0.3 mg.kg^{-1}) for evaluation of the induction time, systolic and diastolic blood pressure and cardiac rate. ECG was continuously monitorized. Side effects were also observed. Induction time was $83.53s \pm 31.77$ in 41 patients and a second dose of midazolam (0.1 mg.kg^{-1}) was needed in five patients to induce unconsciousness. Nine patients did not achieve this endpoint even after receiving the second dose. A progressive decay of systolic and diastolic blood pressure was observed in some moments with statistical significance but without clinical value. Cardiac rate increased significantly after administration of midazolam mainly in the first minute, Arrhythmia was not observed. Nineteen patients complained of pain on injection and the same number of patients became apnoeic, but he incidence of other side-effects was low. The results suggest that midazolam is an alternative agent for induction.

Key Words: BENZODIAZEPINE: midazolam; ANESTHETIC TECHNIQUES, Induction: venous

O midazolam é um benzodiazepínico que, por apresentar um anel imidazol apenas ao núcleo químico comum às demais substâncias do mesmo grupo, possui algumas peculiaridades farmacológicas, dentre as quais se destaca a hidrossolubilidade¹. Esse fármaco liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas e quando injetado por via venosa, em dose única, sua curva de concentração no plasma declina biexponencialmente permitindo admitir um modelo bicompartimental². Do ponto de vista farmacodinâmico, por compartilhar das propriedades que são comuns aos benzodiazepínicos, oferece ao anestesiológico perspectivas de emprego em pré-medicação, em sedação no curso de anestésias regionais e na indução da anestesia geral. Contudo, o maior número de ensaios clínicos dizem respeito ao

emprego do midazolam como agente de indução. Um dos trabalhos pioneiros a esse propósito foi publicado por Reves e Col.³. Esses autores registraram uma indução satisfatória em 50% dos indivíduos administrando $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ e em 100% dos indivíduos administrando $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$. Kanto e Col.⁴ discordam que a dose de $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ seja efetiva para 50% dos pacientes e preconizam a dose de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ como a clinicamente mais aceitável. Uma grande variabilidade de resposta a uma mesma dose já foi constatada⁵ e vários autores observaram uma maior uniformidade no paciente idoso^{6,7}.

O midazolam exerce o seu efeito máximo em torno de 3 min e, a exemplo de outros benzodiazepínicos, não desequilibra a estabilidade circulatória, embora haja consenso de que promove uma hipotensão arterial discreta e fugaz, similar à provocada pelo tiopental, e que causa variações na frequência cardíaca⁸⁻¹⁰.

O impacto sobre a função respiratória também deve ser considerado. Na dose de $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$, por via venosa, causa uma redução na resposta ventilatória ao CO_2 similar à obtida com $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de diazepam¹. Num trabalho mais recente foi constatado um decréscimo de 40% do volume corrente e uma diminuição da frequência respiratória quando doses de $0,5, 1$ e 2 mg.kg^{-1} eram empregadas¹² e numa revisão de 74 investigações clínicas, envolvendo 1.130 pacientes, a incidência de apnéia foi de 20%⁸.

Trabalho realizado no Hospital Governador Celso Ramos - Florianópolis - SC

1 Chefe do Serviço de Anestesia do HGCR

2 Chefe do Serviço de Anestesia do HU

3 Anestesiologista do HGCR

4 Professor Titular de Anestesiologia da UFSC

Correspondência para Danilo Freire Duarte
Rua Luiz Delfino, 15
88000- Florianópolis - SC

Recebido em 7 de março de 1990

Aceito para publicação em 30 de abril de 1990

©1990 Sociedade Brasileira de Anestesiologia

O objetivo deste trabalho é avaliar o midazolam como agente de indução no que concerne ao "tempo de indução", as variações de resposta entre pacientes idosos e pacientes jovens, as oscilações de parâmetros circulatórios e o aparecimento de efeitos colaterais.

METODOLOGIA

Após a aprovação do protocolo pela Comissão de Ética do hospital, foram selecionados 60 pacientes de ambos os sexos, estado físico I e II ASA, com idade média de $40,13 \pm 11,17$ e idades extremas de 20 e 64 anos.

Acetuando-se quatro pacientes, todos os demais foram pré-medicados com diazepam na dose de 10 mg, VO, sendo essa dose aumentada para 15 mg naqueles com mais de 70 kg. Deixaram de receber pré-medicação dois pacientes, e dois outros foram pré-medicados com midazolam, IM, na dose de 5 mg.

Ao chegarem à sala de operação (SO) eram registradas a frequência do pulso (bpm), as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) pelo método de Riva Rocci, e eram instalados os eletrodos para visualização contínua do ECG em D2. Injetava-se então o midazolam em veia calibrosa, na dose de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ em 20 s.

Qualquer ocorrência era anotada, prestando-se especial atenção a dor à injeção, soluços, movimentos musculares e "rush cutâneo". Novas determinações da PAS, da PAD e dos bpm eram feitas no 1º, 3º e 6º min após o término da injeção de midazolam. Diferenças entre as médias das PAS e das PAD, nos hipertensos x normotensos, comparando-se o controle ao 6º min., também foram verificadas. Eram ainda anotados o "tempo de indução", assim chamado aquele decorrido entre o término da injeção e o momento em que o paciente perdia o contato verbal, deixando de contar ou de responder perguntas, bem como o tempo de desaparecimento do reflexo palpebral. A perda de contato verbal refletia a perda da consciência, e se a mesma não ocorria até o 3º min após a 1ª dose de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ uma segunda dose de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ era então administrada.

Durante o período de observação não era permitida qualquer manobra que pudesse excitar o paciente. Concluído esse período, o ato anestésico prosseguia com agentes diversos, a critério do anestesiológico.

Para comparar a D PAS e a D PAD, foi usado o teste t de Student. As variações tensionais e as da frequência do pulso foram estatisticamente avaliadas

pela análise de variância, utilizando-se o teste de Newman-Keuls para identificar os pontos onde a diferença tornou-se significativa. A necessidade da 2ª dose entre pacientes com idade superior a 50 anos e os demais foi comparada pelo teste exato de Fisher.

RESULTADOS

Após a primeira dose de midazolam a indução, tendo como critério a perda do contato verbal, foi obtida em 46 pacientes, num tempo médio de $86,53 \pm 31,77$ s. Desses, 41 perderam o reflexo palpebral num tempo médio de $107,46 \pm 53,02$ s. Foi necessário administrar uma segunda dose em 14 pacientes, dos quais nove não perderam a consciência.

Todos os pacientes com idade superior a 50 anos deixaram de responder ao contato verbal, e somente um necessitou da segunda dose do fármaco para que esse objetivo fosse alcançado. Contudo, o teste exato de Fisher não demonstrou diferença significativa entre o grupo mais jovem e o grupo mais idoso (Tabela I). Os cinco pacientes nos quais só a segunda dose de midazolam foi efetiva perderam o contato verbal num tempo médio de $283,2 \pm 50,80$ s.

Tabela I - Pacientes que perderam o contato verbal com $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ e $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$

	Paciente	Midazolam
Idade	$0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$	$0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$
> 50	13	1
< 50	33	4

Teste exato de Fisher-NS.

Na Tabela II encontram-se as médias das PAS, PAD e dos bpm nos diversos tempos. Observa-se que houve uma queda progressiva da PAS e da PAD entre os valores obtidos na entrada da SO e os valores registrados no 6º min pós-administração de midazolam. No caso da PAS as diferenças não foram significativas unicamente entre o 3º e o 6º min. Já no que se refere à PAD não foram significativas as diferenças verificadas entre o 1º e o 3º min e entre o 3º e o 6º min. A média dos bpm elevou-se no 1º min, quando alcançou significação estatística, e assim permaneceu, embora com tendência para declínio, até o 6º min.

Tabela II - Variação da PAS, PAD e bpm (média ± DP) entre o controle, 1.º, 3.º e 6.º min

	PAS	PAD	bpm
Controle	134,75±26,36	84,50 ± 13,42	78,16±15,16
1.ºmin	126,00 ± 22,65	78,83±14,18	88,75±17,19
3.ºmin	117,08±19,00	74,5±13,10	85,18 ± 14,59
6.ºmin	115,41 ± 20,05	72,25±14,82	83,26 ±15,29

ANOVA - Newman - Keuls

PAS		PAD		bpm
cont. x 3 min cont. x 6.º min	cont. x 1 min 1.º min x 3.º min 1.º min x 6.º min	cont. x 3 min cont. x 6.º min	cont. x 1.º min 1.º min x 6.º min	cont. x 1.º min
P <0,001	P < 0,05	P < 0,001	P < 0,05	P < 0,01

Diferenças entre as médias das PAS e das PAD obtidas nos grupos de pacientes normotensos e hipertensos, comparando-se os resultados do 1º min aos do 6º min, foram constatadas, sendo essa diferença significativa ($p < 0,01$) no que se refere a PAS (Tabela III).

Tabela III - Diferenças entre as médias das PAS e PAD (P) comparando-se o controle ao 6º min nos grupos de pacientes normotensos e hipertensos

	Normotensos (nº 40)	Hipertensos (nº 20)	E	P
P (PAS) -	13,62± 10,74	31,75 ± 17,41	4,2659	<0,001
P (PAD)	12,25 ± 10,18	14,25 ± 11,27	0,6686	NS

Nenhuma alteração de ritmo no ECG que pudesse ser atribuída ao uso do midazolam foi identificada.

Os efeitos colaterais observados estão reunidos na Tabela IV.

Tabela IV - Efeitos colaterais

Dor à injeção	19 (31,66%)
Apnéia	19 (31,66%)
Soluços	3 (5%)
Tosse	3 (5%)

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos confirmam que o midazolam pode ser considerado um agente de indução lenta, já que não exerce o seu efeito em um tempo circulatório braço-cérebro, como sucede com o tiopental¹.

Também, a exemplo de outros benzodiazepínicos, não assegura uma resposta hipnótica uniforme⁵.

Embora 46 pacientes tenham perdido o contato verbal com uma dose de 0,3 mg, kg⁻¹, num tempo médio de 86,53 ± 31,77 s, deve ser levado em conta que cinco outros necessitaram uma 2ª. dose de 0,1 mg.kg⁻¹, equivalente a 1/3 da dose inicial. Por outro lado, nove pacientes não perderam o contato verbal mesmo depois dessa 2ª. dose, embora a indução tenha sido facilmente completada com agentes inalatórios. Lauda¹³ registrou um tempo médio de indução de 82,95 ± 30,46s, tomando como critério a perda do reflexo palpebral. A perda desse reflexo, no presente estudo, somente foi constatada aos 107,46 ± 53,02 s, e não pode ser esquecido que Lauda¹³ associou fentanil ao midazolam, o que reconhecidamente altera certas características da indução. É curioso assinalar que Gamble e Col.⁵ não consideram a perda do reflexo palpebral como um parâmetro confiável quando da indução com midazolam, já que alguns pacientes por eles observados perderam esse reflexo, embora continuassem a abrir os olhos sob comando. Neste trabalho, a perda do reflexo palpebral foi verificada em um número menor de pacientes em relação aos que perderam o contato verbal e apareceu com um retardo médio de 20,93 s. Vale a pena destacar que somente um em 14 pacientes com idade superior a 50 anos necessitou a dose complementar de midazolam, fato que sugere uma maior uniformidade de resposta hipnótica no paciente mais idoso, conforme já havia sido apontado em mais de uma publicação^{6, 7}. Os pacientes com mais de 60 anos também parecem necessitar de doses menores para a indução, o que é dificilmente explicável por razões de ordem farmacocinética⁸.

Alterações nos parâmetros circulatórios foram observadas sob a forma de um declínio gradual da PAS e da PAD nos 6 min pós-injeção e elevação da frequência do pulso também durante os 6 min de observação, alcançando os valores máximos no 1º min (Tabela II). Todavia, nenhuma das alterações observadas nesses parâmetros era de porte a justificar preocupação de ordem clínica, embora fosse detectada diferença significante do ponto de vista estatístico. Decréscimo da PAS e da PAD já havia sido referido por Foster e col. em 1980⁹ e confirmado por Lebowitz e col.¹⁰ que, num estudo hemodinâmico mais sofisticado, registraram queda da pressão arterial média, do débito cardíaco, do débito sistólico e uma redução discreta da resistência vascular periférica. Contudo, nesse mesmo trabalho o tiopental promoveu diferenças similares, exceção feita à queda da resistência vascular periférica. Similaridades entre o tiopental e o midazolam, no que concerne às alterações circulatórias, também haviam sido assi-

naladas por Jansen e col.¹². Todos esses autores concordam que, a despeito das oscilações tensionais ocorridas, pode-se considerar que o midazolam não desequilibra a estabilidade circulatória. A queda da PAS foi mais intensa nos pacientes hipertensos (Tabela III), apontando para a necessidade de cautela quando da indução com midazolam nesses pacientes. Já havia sido referido que o midazolam reduz a resistência vascular sistêmica, podendo esse efeito ser particularmente evidente nos casos em que a resistência vascular se encontra elevada como nos indivíduos emocionalmente estressados e nos pacientes hipertensos¹. Como o débito cardíaco no idoso, onde é maior a incidência de hipertensão, já se encontra diminuído¹⁴, não é impossível que uma redução adicional desse índice também esteja implicada. É lógico admitir que esses fatores em conjunto ou isoladamente sejam determinantes na maior queda tensional em pacientes com hipertensão prévia.

Taquicardia quando do uso do midazolam IV tem sido referida na literatura¹², sendo possivelmente resultante da ativação de barorreflexos consequentes ao declínio da pressão arterial⁸.

No que concerne aos efeitos colaterais, a incidência relativamente alta de apnéia tem sido relatada oscilando entre 17 e 78%⁸ e sendo dose-dependente. Uma incidência ainda mais elevada (81,81%) foi apontada em publicação recente, quando do emprego de midazolam precedido por fentanil na indução anestésica¹³. Portanto, na casuística avaliada neste trabalho, a incidência de apnéia está dentro do esperado. Obstrução respiratória por queda de língua foi diagnosticada em cinco pacientes e somente um deles não suportou cânula orofaríngea, embora nenhum tivesse recebido qualquer outra medicação. Dor à injeção foi uma queixa de também 19 pacientes. Essa incidência (31,66%) é muito mais elevada do que a que foi encontrada por Gamble e col.⁵, porém próxima da citada por Kanto e Kletz num artigo de revisão¹⁵. Por ter sido a droga injetada sempre em veia calibrosa, esse fato pode ser considerado surpreendente.

A frequência de soluço e de tosse coincide com a registrada na literatura⁸.

É curioso que poucos sejam os relatos de movimentos involuntários, embora referência não quantificada a esse tipo de parafefeito seja encontrada em um trabalho de Kanto e col.¹⁶. Na presente casuística cinco pacientes apresentaram uma movimentação aparentemente incoerente de membros superiores e/ou inferiores, depois de haverem perdido o contato verbal. Deve ser feita a ressalva de que movimentos similares podem ser vistos em pacientes induzidos

com tiopental, principalmente se excitados num plano superficial de hipnose. Todavia, o aparecimento dessa movimentação em 8,33% dos pacientes não era esperado, ainda que possa ser admitida a hipótese de que hipnose promovida pelos benzodiazepínicos seja mais superficial que a dos barbitúricos.

Não foram observados "rush cutâneo" ou qualquer outro parafefeito além dos já comentados.

Os resultados obtidos permitem considerar que, não sendo preocupante as repercussões circulatórias e respiratórias desencadeadas pelo midazolam e que a incidência de efeitos colaterais de maior importância clínica é muito pouco expressiva, esse benzodiazepínico pode ser aceito como mais uma opção para a indução da anestesia por via venosa.

Pederneiras S G, Justo da Silva M C S A, Teixeira Filho N, Duarte D F - Uso do midazolam como agente de indução.

Sessenta pacientes, de ambos os sexos, estado físico ASA I ou II, submetidos à indução com midazolam (0,3 mg.kg⁻¹) foram observados com o objetivo de avaliar o tempo de indução, as variações das pressões arteriais sistólica e diastólica e da frequência cardíaca proporcionados pelo agente. O ECG foi monitorizado continuamente. Possíveis efeitos colaterais foram também observados. Em 41 pacientes o tempo de indução foi 83,53s ± 31,77, enquanto em cinco pacientes foi necessária uma segunda dose de midazolam (0,1 mg.kg⁻¹, para se obter a perda da consciência. Em nove pacientes a perda da consciência não foi verificada, mesmo após a segunda dose. Um declínio progressivo das pressões arteriais sistólica e diastólica foi observado, com significância estatística, porém sem expressão clínica. A frequência cardíaca aumentou após a administração do midazolam, principalmente no primeiro minuto, quando alcançou significância estatística. Queixa de dor a injeção foi constatada em 19 pacientes, e num mesmo número de pacientes foi constatada apnéia. Contudo, a incidência de outros efeitos colaterais foi baixa. Pode-se aceitar, face aos resultados obtidos, que o midazolam pode ser usado alternativamente como agente de indução.

Unitermos: BENZODIAZEPÍNICOS: midazolam; TÉCNICA ANESTÉSICA, Venosa: indução

Pederneiras S G, Justo da Silva M C S A, Teixeira Filho N, Duane D F - Uso del midazolam como agente de inducción.

Sesenta Pacientes de ambos sexos, estado físico ASA I o II, sometidos a inducción com midazolam ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$), fueron observados con el objeto de evaluar el tiempo de inducción, las variaciones de las presiones arteriales sistólica y diastólica y de la frecuencia cardíaca proporcionados por el agente. El ECG fue monitorizado continuamente. También fueron observados posibles efectos colaterales. En 41 pacientes, el tiempo de inducción fue $83,53 \pm 31,77$, mientras que con cinco pacientes se hizo necesaria una segunda dosis de midazolam ($0, 1 \text{ mg.kg}^{-1}$) para conseguir la total pérdida de la conciencia. Nose verificó la pérdida de conciencia en nueve. pacientes, inclusive

después de recibir una segunda dosis. Fue observado, un declinar progresivo de las presiones arteriales sistólica y diastólica, siendo significativo estadísticamente, pero sin expresión clínica. La frecuencia cardíaca aumentó después de la administración del midazolam, principalmente en el primer minuto, cuando alcanzó significado estadístico. Quejas de dolor por la inyección se constataron en 19 pacientes y en el mismo número de pacientes fue constatada apnea. Con todo, la incidencia de otros efectos colaterales fue baja. Frente a los resultados obtenidos, se puede aceptar que el midazolam puede ser usado alternativamente como agente de inducción.

REFERÊNCIAS

1. Dundee J W, Halliday N J, Harper K W, Brogden R N - Midazolam a review of its pharmacological properties and therapeutic uses. *Drugs* 1984; 28:519-543.
2. Allonen H, Ziegler G, Klotz U - Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:653-661.
3. Reves J G, Coressen G, Holcomb C - Comparison of two benzodiazepines for anesthesia induction midazolam and diazepam. *Canad Anaesth Soc J* 1978; 25:211-214.
4. Kanto J, Sjowall S, Vuori A - Effect of different kinds of premeditation on the induction properties of midazolam. *Br J Anaesth* 1982; 61: 771-775.
5. Gamble J AS, Kawar P, Dundee J W, Moore J, Briggs L P - Evaluation of midazolam as an intravenous induction agent. *Anesthesia* 1981; 36: 668-673.
6. Dundee J W, Halliday N J, Loughran P G, Harper K W -The influence of age on the onset of anesthesia with midazolam. *Anaesthesia* 1985; 40: 441-443.
7. Kanto J, Aaltomäki L, Himberg J J, Hovi-Viander M - Midazolam as an intravenous induction agent in the elderly: a clinical and pharmacokinetic study. *Anesth Analg* 1986; 65:15-20.
8. Reves J G, Fragen R J, Vinik H R, Greenblatt D J - Midazolam - Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62: 313-324.
9. Foster A, Gardaz J P, Suter P M, Gemperle M - IV midazolam as an induction agent for anaesthesia, A study in volunteers. *Br J Anaesth* 1980; 52: 907-911.
10. Lebowitz P W, Cote M E, Daniels A L, Ramsey F M, Martyn J A J, Teplick R S, Davison J K - Comparative cardiovascular effects of midazolam and thiopental in healthy patients. *Anesth Analg* 1982; 61:771-775.
11. Foster A, Gardaz J P, Suter P M, Gemperle M - Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980; 53: 494-497.
12. Jensen S, Schou-Olesen A, Huttel M S - Use of midazolam as an induction agent-comparison with thiopental. *Br J Anaesth* 1982; 54:604-607.
13. Lauda J P - Midazolam - Avaliação clínica como agente indutor em Anestesia Geral. *Rev Bras Anest* 1989; 39:65-68.
14. Hilgenberg J C - Inhalation and intravenous drugs in the elderly patient. *Seminars in Anesthesia* 1986; 5:44-53.
15. Kanto J, Klotz U - Intravenous benzodiazepines as anesthetic agents: pharmacokinetic and clinical consequences. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26:554-569.
16. Kanto K, Sjowall S, Vuori A - Effect of different kinds of premeditation on the induction properties of midazolam. *Br J Anaesth* 1982; 54:507-511.