

Efeito Hipnótico e Tranquilizante do Triazolam no Período Pré-Anestésico

A. P. Almeida, TSA ¶ M. M. Ussui §, A. L. Silva ξ

Almeida A P, Ussui M M, Silva A L – Hypnotic and tranquilizing effect of triazolam in the pre-anesthetic period. Rev Bras Anest 1983; 33: 4: 239 - 242.

Hypnotic effect of triazolam (0,5 mg oral) in the duration, quality frequency of nocturnal awakenings, sleep induction time and anesthetic consumption was studied in surgical patients by means of single blind assay. Triazolam has shown to be a very effective hypnotic agent, without any significant collateral effect.

Key - Words: HIPNOTICS: benzodiazepines, triazolam; PREMEDICATION.

Almeida A P, Ussui M M, Silva A L – Efeito hipnótico e tranquilizante do triazolam no período pré-anestésico. Rev Bras Anest 1983; 33: 4: 239 - 242.

O triazolam (Halcion®) administrado na dose de 0,5 mg, em estudo simples cego a doentes cirúrgicos, na véspera e no dia da operação, mostrou efeito favorável sobre os seguintes parâmetros: indução, duração e qualidade do sono, despertares noturnos e redução das doses de anestésicos na indução da anestesia. Nenhum efeito colateral foi observado.

Unitermos: HIPNÓTICOS: benzodiazepínico, triazolam: MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA

CADA vez mais, pela sua segurança^{1,8} e mínimo de efeitos colaterais, os benzodiazepínicos são usados no preparo pré-anestésico^{2,7} dos pacientes cirúrgicos, visando diminuir a apreensão e propiciar o sono no período pré-operatório. No entanto, a longa vida média plasmática da maioria deles⁶, limita seu uso, pois, além de prolongar o tempo de indução dos efeitos hipnóticos e/ou tranquilizantes prolonga também o período de depressão pois a maioria de seus metabolitos mantém atividade⁵ considerável. Já o triazolam em seu 1º grau de oxidação tem sua atividade reduzida de 200 a 300 vezes⁵.

Por outro lado, suas ligações fracas às proteínas⁴ plasmáticas lhe confere sua principal característica que é o tempo de indução do sono mais curto do que qualquer outro benzodiazepínico empregado atualmente^{1,5}.

¶ Ex-Assistente do Serviço de Anestesiologia do HC-FMUSP, Diretor do Serviço de Anestesiologia do HSPE-FMO e do Hospital Gastroclínica, São Paulo, SP

§ Médico Residente do 2º ano do Hospital Gastroclínica

ξ Médico Residente do 2º ano do HSPE-FMO

Correspondência para Antonio Pereira de Almeida
Rua Miralta, 385
05460 São Paulo, SP

Recebido em 19 de outubro de 1982

Aceito para publicação em 20 de janeiro de 1983

© 1983, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Estas duas propriedades: tempo de ação curto (vida média plasmática de $3,36 \pm 0,88$ h.⁶ e eliminação relativamente rápida o indicam como indutor de anestesia, melhor ainda seria se apresentasse a forma injetável. Atualmente, sob a forma de comprimidos, é sem nenhuma dúvida, droga útil no preparo pré-anestésico dos pacientes cirúrgicos, mesmo por sua ação tranquilizante^{7,8}.

Embora exaustivamente testado sob o ponto de vista farmacológico⁷ e clínico^{9,10}, nos pareceu útil a execução deste trabalho porque o triazolam é pouco conhecido em nosso meio, principalmente naquilo que concerne ao período pré-anestésico.

METODOLOGIA

Recebemos 240 comprimidos iguais, 120 comprimidos etiquetados de Halcion X e 120 de Halcion Y. Um dos grupos de 120 comprimidos continha triazolam a 0,5 mg e outro substância inerte (placebo).

Foram incluídos no presente trabalho 120 doentes cirúrgicos cujas operações tinham sido marcadas para o dia seguinte às 12:00 horas.

Foram excluídos:

Doentes fora da faixa etária (20 a 50 anos)

Gestantes

Doentes alcoólatras e/ou psicóticos

Doentes toxêmicos

Cirurgias de emergência

Doze pacientes que tomaram Halcion X e 11 que tomaram Halcion Y por contrariarem alguns itens anteriores.

Restaram 97 doentes assim divididos:

Halcion X = 48 33 Feminino
 15 Masculino

Halcion Y = 49 36 Feminino
 13 Masculino

(69 sexo F. e 28 sexo M.)

A estes pacientes foram ministrados um dos comprimidos de Halcion ao redor de 21:00 h., na véspera e pela

manhã no dia da operação. Antes de tomar o 2º comprimido e em seguida, já na sala de operações, foram pesquisados os seguintes itens:

- Tempo de indução do sono
- Duração do sono
- Qualidade do sono (O - B - R - M)
- Número de despertares noturnos
- Estado psíquico (O - B - R - M)
- Ações colaterais

- Estado de sonolência ao entrar na sala de operações (1 - dormindo; 2 - sonolento; 3 - acordado)
- Opinião do pesquisador

Os dados obtidos foram passados em fichas especiais, nas quais se colou a etiqueta "Halcion X" ou "Halcion Y", no momento de ministrar o comprimido respectivo. Em seguida, organizados em mapas comparativos, os resultados foram submetidos a análise estatística (T Student e "Chi" Quadrado).

RESULTADOS

Quadro I - A - Tempo de indução do sono em minutos

Teste paramétrico: "t" de Student t = 3,214	
Halcion X (48 pacientes)	Halcion Y (48 pacientes)
Valor médio 33,02	Valor médio 81,39
Desvio padrão 20,54	Desvio padrão 102,21

Significância: Existe diferença entre Halcion X e Halcion Y significativa ao nível de 0,01

Na noite anterior à cirurgia, ao redor das 21 horas, era feito o pré-anestésico no quarto.

Nos pacientes em que foi ministrado Halcion X (48 pacientes), o tempo de indução do sono variou entre 10 e 120 min, obtendo um valor médio de 33,02 min e

naqueles em que foi administrado Halcion Y (49 pacientes), variou entre 5 e 300 min, com valor médio de 81,39 min, demonstrando existir estatisticamente diferença significativa do Halcion X sobre o Halcion Y ao nível de 0,01.

Quadro II - B - Duração do sono (em horas)

Teste paramétrico: "t" de Student t = 4,14	
Halcion X (48 pacientes)	Halcion Y (49 pacientes)
Valor médio: 7,72	Valor médio: 6,62
Desvio Padrão: 1,39	Desvio Padrão: 2,00

Significância: Existe diferença entre Halcion X e Halcion Y significativa ao nível de 0,01

Com o uso de Halcion X o número de horas de sono variou entre 6 e 10 h obtendo valor médio de 7,72 h; e com o uso de Halcion Y entre 1 e 8 h, com uma média de 6,62 h e sendo que há estatisticamente diferença significativa do Halcion X sobre o Halcion Y ao nível de 0,01.

A qualidade do sono foi pesquisada na manhã em que seria realizada a cirurgia interrogando-se diretamente o paciente. Nos pacientes que fizeram uso de Halcion X, a qualidade do sono demonstrou ser melhor do que Halcion Y, havendo estatisticamente diferença significativa.

Quadro III - C - Qualidade do sono

PRODUTO	ÓTIMO	BOM	REGULAR	MAU	TOTAL
Halcion X	18	26	04	00	48
Halcion Y	04	27	11	07	49
Total	22	53	15	07	97
Teste não paramétrico "Chi" - Quadrado x = 14.3015					

Significância: Existe diferença significativa além do nível de significância de 0,01. Portanto, podemos rejeitar a hipótese de nulidade a nível 0,01.

Quadro IV - D - Número de despertares noturnos

Teste paramétrico: "t" de Student t = 4,018	
Halcion X (48 pacientes) Valor médio: 0,25 Desvio padrão: 0,6	Halcion Y (49 pacientes) Valor médio: 1,38 Desvio padrão: 1,86

Significância: Existe diferença entre Halcion X e Halcion Y significativa ao nível 0,01.

Dos 48 pacientes em que foi ministrado Halcion X, apenas 8 referiram ter despertado durante o sono, isto entre 1 e 2 vezes apenas; já com o uso do Halcion Y dos 49 pacientes o mesmo ocorreu com 18 pacientes, entre 1 a 5 vezes; demonstrando existir diferença significativa do Halcion X sobre o Halcion Y ao nível de 0,01.

A avaliação do estado psicológico foi feita pela análise subjetiva do médico e também pelo interrogatório ao doente realizada no dia seguinte após o despertar, sendo qualificado em Ótimo, Bom, Regular e Mau. O estudo estatístico demonstrou existir diferença significativa além do nível de significância 0,001.

Quadro V - E - Estado psicológico

PRODUTO	ÓTIMO	BOM	REGULAR	MAU	TOTAL
Halcion X	14	30	04	00	48
Halcion Y	01	25	17	06	49
Total	15	55	21	06	97
Teste não paramétrico "Chi" - Quadrado x 2 = 37.61					

Significância: Existe diferença significativa além do nível de significância 0,001. Portanto, podemos rejeitar a hipótese de nulidade ao nível 0,001.

A segunda dose do pré-anestésico era administrada na manhã seguinte ao redor das 7 h, e a partir daí, era pesquisado o estado de sonolência do paciente ao dar entrada no C.C., classificado em Ótimo, Moderado, Superficial e Desperto. Nenhum dos pacientes chegou em condições ideais ao C.C. A análise estatística mostrou que há diferença significativa entre o grupo que tomou Halcion X e o que tomou Halcion Y.

Pela observação subjetiva e análise posterior dos dados colhidos, o médico pode classificar os produtos. Estatisticamente há superioridade do Halcion X sobre o Halcion Y, o que concorda com a opinião médica.

DISCUSSÃO

O Triazolam (Halcion®) em estudo simples cego, quando comparado com placebo demonstrou propriedades hipnóticas e tranquilizantes nítidas que o indicam como droga de eleição no preparo do paciente cirúrgico, nas doses de 0,5 mg por via oral, tanto na noite da véspera, quanto no dia da operação.

Foi significativa a ausência de ações colaterais e boa tolerância por parte dos doentes estudados.

Os seus efeitos sobre o tempo de indução, duração e qualidade do sono, número de despertares noturnos, as-

Quadro VI - II - Efeitos apresentados após a segunda dose
A. Estado de sonolência ao entrar no centro cirúrgico

PRODUTO	ÓTIMO	MODERADO	SUPERFICIAL	DESPERTO	TOTAL
Halcion X	00	10	15	23	48
Halcion Y	00	00	09	40	49
Total	00	10	24	63	97
Teste não paramétrico "Chi" - Quadrado x 2 = 11.01					

Significância: Existe diferença significativa entre o grupo que tomou Halcion "X" e o que tomou "Y" ao nível de significância 0,02.

Quadro VII – Opinião do médico

PRODUTO	ÓTIMO	BOM	REGULAR	MAU	TOTAL
Halcion X	11	30	07	00	48
Halcion Y	00	12	22	15	49
Total	11	42	29	15	97
Teste não paramétrico "Chi" - Quadrado x = 130.30					

Significância: Existe diferença significativa além do nível 0,001. Portanto, podemos rejeitar a hipótese de nulidade ao nível 0,001.

sim como sobre o estado psicológico ao entrar na sala de operações foram nitidamente favoráveis nos doentes que

tomaram o triazolam, quando comparados com os que tomaram o placebo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bloom F E: Neural mechanisms of benzodiazepine actions. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 669 - 672.
2. Bossier D: Etude a double insue comparant 0,25 mg Triazolam et 5 mg Nitrazepan chez des operés. *Acta Therap* 1977; 3: 257 - 268.
3. Coyle J T: Pharmacotherapy for Anxiety. *Psychiatric Annals* 1979; 9: 493 - 498.
4. Eberts F S, Ko H and Thomas R C: Metabolism and Pharmacokinetics of Triazolam. The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan 49001, 1975.
5. Call M, Kandar B V and Collins R J: Pharmacology by some metabolites of Triazolam and Diazepam prepared by a simple, one-step oxidation of benzodiazepinics. *J. of Medicinal Chemistry* 1978; 21: 1290 - 1294.
6. Greenblatt D J and Shader R I: Pharmacokinetic understanding of antianxiety drug therapy. *Southern M J* 1978; 71 (Supl. 2): 2 - 9.
7. Hare S A: A comparison of three benzodiazepine hypnotics as oral pre-anesthetic medication. *Southern M J* 1975; 49: 1883 - 1884.
8. Itil T M, Saletu B and Marasa J: Determination of drug induced changes in sleep quality based on digital computer "sleep prints" *Pharmakopsychiatrie neuropsychopharmakologie* 1974; 7: 265 - 280.
9. Knapp R B, Boyd E L, Linsenmeyer G and Linet O I: Evaluation of Triazolam, Flurazepam and Placebo as Hypnotic Agents in Pre-surgical patients. *Curr Therap Res* 1978; 23: 230 - 235.
10. Ko H, Royer M E, Hester J B, and Johnston K T: Radioimmunoassay of Triazolam. *Analytical Letters* 1977; 10: 1019 - 1040.
11. Mackere C R, Kochman R L, Bierschenk B A, Bremmer S S: The Binding of ³H Diazepam to Rat Brain Homogenates. *J Pharmacol and Exper Therap* 1978; 206: 405 - 413.
12. Mohler H, Okada T: Biochemical Identification of the Site of Action of Benzodiazepines in Human Brain by ³H Diazepam binding. *Life Sciences* 1978; 22: 985 - 996.
13. Mohler H, Okada T: The Benzodiazepine Receptor in Normal and Pathological Human Brain. *Br J Psychiatr* 1978; 133: 261 - 268.
14. Schwartz J L, Kramer M, Roth T: Triazolam: A New Benzodiazepine Hypnotic and its Effect on Mood. *Curr Therap Res* 1974; 16: 964 - 970.
15. Sellers E M: Clinical Pharmacology and Therapeutics of Benzodiazepine. *CMA Journal* 1978; 118: 1533 - 1538.
16. Snyder S H, Enna S J, Young A B: Brain mechanisms Associated with Therapeutic Actions of Benzodiazepines: Focus on Neurotransmitters. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 662 - 664.
17. Stein L, Belluzzi J D, Wise D: Benzodiazepines: Behavioral and Neurochemical mechanisms. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 665 - 662.
18. Woo E, Greenblatt D J: Massive Benzodiazepine Requirements during acute alcohol Withdrawal. *Am J Psychiatry* 1979; 138: 821 - 823.

* Halcion® - cedidas pelo Laboratório Upjohn.