

## MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA EM BLOQUEIO SUB-ARACNÓIDEO E PERIDURAL

### 1309 Comparação entre Lorazepam e Diazepam

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

**DR. ALFREDO MARTINS (\*\*)**

**DR. NILTON GESSER, E.A. (\*\*\*)**

**DR. AMIR ANTÔNIO MARTINS DE OLIVEIRA (\*\*\*)**

*Um estudo comparativo entre o lorazepam e o diazepam administrados por via venosa, sem qualquer outra medicação pré-anestésica, foi realizado em 40 pacientes subdivididos, aleatoriamente, em dois grupos de 20.*

*Em todos eles foram realizados bloqueio subaracnóideo ou peridural, não tendo o nível de anestesia ultrapassado a T<sub>10</sub>.*

*Os efeitos sedativos e amnésicos foram estimados através de uma escala de 5 pontos avaliada por um dos autores que desconhecia a droga previamente administrada e por um processo de auto-avaliação baseado no "Multiple Affect Adjective Check List". Ambas as drogas promoveram sedação satisfatória, sendo o lorazepam superior no que diz respeito ao aparecimento da amnésia.*

*As alterações observadas nos sinais vitais e a incidência de efeitos colaterais também são discutidas.*

Os benzodiazepínicos representam um grupo de substâncias cujas propriedades ansiolíticas e anticonvulsivantes estão plenamente definidas. As propriedades amnésicas foram apontadas por Dundee (5) em relação ao diazepam, em 1970. Posteriormente, esta mesma propriedade foi também definida

(\*) Prof. Adjunto da disciplina de Anestesiologia, PDT, UFSC. Responsável pelo CET do Hospital Governador Celso Ramos.

(\*\*) Ex-Residente do Hospital Governador Celso Ramos.

(\*\*\*) Anestesiologista do CET do Hospital Governador Celso Ramos.

(\*\*\*) Anestesiologista do CET do Hospital Governador Celso Ramos.

Recebido para publicação em 10/5/78

Aprovado para publicação em 25/7/78

APA 753

em relação ao flunitrazepam (6). Contudo, é em relação ao lorazepam que ela se apresenta, segundo a literatura disponível (1,3,4,7,8,9,10,13), com maior intensidade. Na maioria dos trabalhos, nos quais as propriedades amnésicas do lorazepam são apreciadas, os pacientes foram submetidos a anestesia geral, podendo-se admitir que outras drogas, usadas paralelamente, tenham exercido alguma influência. Em algumas investigações clínicas, em que anestésias regionais foram utilizadas, o lorazepam foi empregado por via intramuscular (1,13). Em trabalho no qual foi administrado por via venosa, ele foi comparado com placebo ficando demonstrada sua superioridade, nessa situação (7).

Um estudo comparativo entre o lorazepam e o diazepam, administrados por via venosa, sem qualquer outra medicação pré-anestésica (MAP), em pacientes a serem submetidos a anestesia regional realizada sobre a coluna, ainda não foi feito ou, pelo menos, não chegou ao nosso conhecimento.

O presente trabalho tem por objetivo comparar, em estudo encoberto, os efeitos sedativos e amnésicos do lorazepam aos do diazepam, em pacientes a serem submetidos a bloqueios sub-aracnóides e peridurais para realização de procedimentos cirúrgicos. Secundariamente, visa determinar o efeito destas drogas sobre sinais vitais: pressão arterial, pulso e frequência respiratória.

#### CASUISTICA E MÉTODOS

Foram estudados 40 pacientes adultos, de ambos os sexos, na maioria estado físico I e II ASA, a serem submetidos a cirurgias efetivas capazes de serem executadas com anestésias condutivas realizadas sobre a coluna e que concordaram, em entrevista prévia, com este procedimento.

Foram excluídos do estudo, pacientes portadores de diabetes melito, cardiopatias, endocrinopatias e pneumopatias e habituados ao uso de barbitúricos ou benzodiazepínicos.

Os selecionadores foram divididos, aleatoriamente, em dois grupos de 20. Nos pacientes de um dos grupos, foi administrado por via venosa, 30 minutos antes do início previsto da cirurgia, 0,05 mg /kg de lorazepam. Naqueles do outro grupo foi administrado, também por via venosa, 10 mg de diazepam nos pacientes com peso igual ou inferior a 70 kg e 15 mg nos de maior peso.

A administração destas drogas foi realizada por um membro da equipe não envolvido no processo de avaliação, que foi uniforme para todos os pacientes dos dois grupos.

Assim, antes da medicação endovenosa, um segundo pesquisador registrava a pressão arterial, o pulso e a frequência respiratória, e avaliava o estado psíquico do paciente, através de uma escala de cinco pontos organizada como se segue:

- 1 — acordado, apreensivo
- 2 — sonolento, agitado
- 3 — acordado, calmo
- 4 — sonolento, calmo
- 5 — dormindo

A seguir, o mesmo pesquisador aplicava uma escala de auto-avaliação (Multiple Affect Adjective Check List-MAACL) baseada em 21 adjetivos, dos quais 11 indicavam estado de sedação a 10 estado de ansiedade.

Ao dar entrada na sala cirúrgica, os pacientes eram novamente avaliados pelas duas escalas já mencionadas visando-se, através da diferença entre as duas avaliações, qualificar o efeito sedativo das drogas em estudo.

Já na sala cirúrgica, a atenção do paciente era despertada para pormenores significativos como o vestuário do pessoal da sala, a lâmpada cialítica e era-lhe exibido o "Cartão de Memória", representado pela fotografia ampliada de uma nota de dez cruzeiros. Nesse momento, era também registrada qualquer reação local ou efeito colateral eventualmente produzidos pela droga. Os sinais vitais eram revistos e registrados a cada 15 minutos. A altura do bloqueio nunca se elevou acima de T<sub>10</sub>.

No dia imediato ao da cirurgia o paciente era revisto pelo segundo pesquisador, sendo inquirido sobre eventuais para-efeitos e indagado quanto à lembrança de eventos ocorridos na sala de cirurgia ou durante o transporte para a mesma.

Se inicialmente o paciente, inquirido de forma igual, lembrasse, sem o auxílio do pesquisador, do "Cartão de Memória", descrevendo-o corretamente quanto às características e quanto à situação em que lhe fora mostrado, considerava-se que o paciente tinha "memória espontânea". No caso de não lembrar, ou estar confuso, era apresentado um "quadro múltiplo" constante de 8 objetos, entre os quais a nota de dez cruzeiros, embora de tamanho diferente, visando-se avaliar, através do seu reconhecimento, a presença da "memória evocada". Dada a diversidade de eventos a serem avaliados, foram utilizados vários testes no estudo estatístico utilizando-se, para isso, o nível de significância de 5% em todos os casos.

## RESULTADOS

Os dois grupos de pacientes estudados podem ser considerados homogêneos, já que não foram constatadas diferenças estatisticamente significativas, através de análises de variância para uma variável no que concerne a idade, peso, sexo, cor e estado físico (Tabela I). Para o intervalo decorrido entre

TABELA I  
CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Características	Lorazepam	Diazepam	
<b>Idade (anos)</b>			
< 20	1	2	
20 — 29	6	10	
30 — 39	9	3	F = 0,01 N.S.
40 — 49	1	1	
> 50	3	4	
Total de pacientes	20	20	
Extremos	17-53 anos	19-57 anos	
<b>Peso (kg)</b>			
< 50	2	2	
50 — 59	4	7	
60 — 69	10	6	
70 — 79	3	2	R = 0,13 N.S.
> 80	1	2	
não informado	—	1	
Extremos	46,8-91,0 kg	42,5-84,0 kg	
<b>Sexo</b>			
Masculino	10	13	
Feminino	10	7	
<b>Cor</b>			
Branca	20	19	
Preta	—	1	
<b>Estado Físico</b>			
I	11	15	
II	9	4	
III	—	1	

a aplicação da MPA e a apresentação do “Cartão de Memória”, foi feito um teste *t* independente, que mostrou não ser homogênea a distribuição entre os dois grupos, sendo maior a frequência de intervalos longos no grupo diazepam (Tabela II).

TABELA II  
INTERVALO ENTRE A APLICAÇÃO DA MPA E A APRESENTAÇÃO DO  
"CARTÃO DE MEMÓRIA"

Tempo (minutos)	N.º de Pacientes	
	Lorazepam	Diazepam
20 — 29	6	6
30 — 39	6	5
40 — 49	6	2
50 — 59	1	2
> 60	1	5
Total de pacientes	20	20
Intervalo	20-60 minutos	25-100 minutos
t = 6,25 ind	p < 0,001	

No que concerne ao estado psíquico dos pacientes, tomando por base a escala de 5 pontos avaliada pelo pesquisador, não foram observadas diferenças significantes, do ponto de vista estatístico, entre os dois grupos (teste não paramétrico de Kruskal-Wallis), quer antes da MPA, quer na sala de cirurgia.

TABELA III  
CONDIÇÕES DO PACIENTE

Condições	Pontuação	N.º de Pacientes			
		Lorazepam		Diazepam	
		Manhã	Sala	Manhã	Sala
Acordado, apreensivo	1	11	2	12	5
Sonolento, agitado	2	—	—	1	—
Acordado, calmo	3	9	12	6	9
Sonolento, calmo	4	—	6	—	6
Dormindo	5	—	—	1	—
	<b>x</b>	1,90 pontos	3,10 pontos	1,85 pontos	2,80 pontos
Loraz. x Diaz.		manhã (Kruskal-Wallis) H = 0,09; N.S. Sala (Kruskal-Wallis) H = 0,39; N.S.			
Manhã x Sala		Loraz. (Friedman) $\chi^2 = 7,20$ ; $0,001 < p < 0,01$ Diaz. (Friedman) $\chi^2 = 3,20$ ; $0,05 < p < 0,10$ ; N.S.			

Contudo, ao ser comparada a diferença do grau de sedação entre os dois momentos citados, em um mesmo grupo, foi constatado que o grupo lorazepam apresentou uma diferença significativa (Friedman,  $\chi^2 = 7,20$ ;  $p < 0,01$ ), fato este não observado no grupo diazepam (Tabela III).

Analisando-se a MAACL, não foi constatada diferença entre os grupos lorazepam e diazepam antes da MPA havendo, portanto, homogeneidade na avaliação inicial (Teste Mann-Whitney). Contudo, dentro de cada grupo, ao serem comparados, separadamente, os resultados obtidos antes e depois da MPA, obteve-se diferenças estatisticamente significantes (Friedman,  $p < 0,05$ ).

TABELA IV  
MULTIPLE AFFECT ADJECTIVE CHECK LIST

	Médias		
	Lorazepam	Diazepam	Lorazepam x Diazepam
Antes da MPA	9,00	9,10	(Mann-Whitney) $U=198$ N S
Após a MPA	7,85	6,95	—
Antes x Após (Friedman)	$\chi^2_r = 4,05^*$	$\chi^2_r = 4,05^*$	—

\*  $0,02 < p < 0,05$

No grupo lorazepam, dos 20 pacientes, 17 não apresentaram memória espontânea (85%) em relação ao "Cartão de Memória" e a outros eventos para os quais a atenção dos mesmos foi despertada na sala de operação. No grupo diazepam, entre os 20 pacientes, 13 não apresentaram memória espontânea (65%). Esta diferença não foi significativa do ponto de vista estatístico.

Ao ser analisada a "memória evocada" pôde-se constatar que houve uma diferença significativa no grupo lorazepam, somente em relação ao evento "tamanho da nota de dez cruzeiros".

A amnésia provocada pelo lorazepam foi superior à provocada pelo diazepam, em relação aos eventos 2, 3, 4 e 5, sendo a diferença estatisticamente significante. Os resultados estão na Tabela V.

Não houve diferenças entre as duas drogas em relação aos efeitos colaterais (Tabela VI).

No que concerne aos sinais vitais, não foram constatadas diferenças importantes do ponto de vista clínico. Duas análises foram realizadas para verificar o comportamento dos da-

TABELA V

## MEMORIA

Evento	Lorazepam		Diazepam		P	
	lembra	não lembra	lembra	não lembra		
Memória espontânea	3	17	7	13	NS	
Memória Evocada	Identificação do "Cartão de Memória"	10	10	14	6	NS
	Cor	6	14	9	11	NS
	Dimensões	1	19	6	14	0,02 < 0,05
	Momento em que foi mostrado o "Cartão de Memória"	5	15	6	14	NS
Outros Eventos	Transferência para a maca	15	5	18	2	NS
	Entrada no Centro cirúrgico	12	8	18	2	0,02 < 0,05
	Vestimenta do pessoal da sala	15	5	20	—	0,02
	Transferência para a mesa cirúrgica	9	11	18	2	0,001 < 0,005
	Lâmpada cialítica	11	9	17	3	0,02 < 0,05

TABELA VI  
EFEITOS COLATERAIS

Periodo	Efeitos Colaterais	N.º de Pacientes	
		Lorazepam	Diazepam
Após MPA (espontâneo)	Tontura	1	2
	Tontura e visão dupla	—	1
Total		1	3
Após MPA (interrogado)	Tontura	5	3
	Sonolência	2	1
	Tontura + Tremor	—	1
	Tosse	—	1
Total		7	6
Trans-cirúrgico	Choro + Agitação	1	—
	Hipotensão	—	1
	Vômitos	—	1
	Calafrio	—	1
Total		1	3
Pós-cirúrgico	Cansaço + Excitação	1	—
	Cefaléia	1	—
	Agitação	1	—
	Sonolência	1	—
	Retenção Urinária + Tremor	—	1
	Vômitos	—	1
Total		4	2

dos vitais. A primeira comparando as medidas tomadas pela manhã (antes da MPA), na sala cirúrgica (após a MPA), na indução e após 24 horas. Foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os períodos citados nos seguintes parâmetros: PA diastólica, pulso e frequência respiratória entre as medidas anotadas pela manhã (Tabela VII).

TABELA VII

## DADOS VITAIS

(Manhã vs. sala vs. indução vs. 24 horas)

Dados Vitais	droga	Médias				Entre-períodos		Entre-drogas	
		manhã	sala	indução	24h	F	P	F	P
PA Sistólica	Loraz.	120,5	120,5	121,0	118,0	0,61	NS	1,84	NS
	Diaz.	123,5	125,5	128,0	118,5				
PA Diastólica	Loraz.	75,0	73,5	77,0	74,0	2,32	p<0,5	6,88	p<0,01
	Diaz.	80,0	82,0	81,0	76,8				
Pulso	Loraz.	72,8	78,9	83,2	86,3	6,51	p<0,01	0,57	NS
	Diaz.	75,2	82,6	84,1	94,3				
Freq. Resp.	Loraz.	17,5	18,2	18,3	18,9	2,71	p<0,05	0,31	NS
	Diaz.	16,3	18,7	19,6	19,7				

A segunda análise abrangeu as medidas feitas no período trans-operatório. Foram constatadas diferenças estatísticas nos seguintes parâmetros: PA sistólica, PA diastólica e pulso. Na análise entre-drogas não houve diferenças (Tabela VIII). Para o tratamento estatístico dos sinais vitais utilizamos a variância para duas variáveis, com reaplicações.

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos reafirmam as propriedades ansiolíticas dos dois benzodiazepínicos em estudo. A escala de cinco pontos, utilizada neste trabalho, vem sendo empregada com frequência<sup>(1,4,12,13)</sup> e uma auto-avaliação baseada no MAACL também já foi empregada visando comparar o efeito sedativo do lorazepam ao do pantopom<sup>(8)</sup>. No presente estudo, ambas as drogas induziram uma sedação estatisticamente significativa quando avaliadas através do MAACL. Contudo, se for tomada como base a escala de cinco pontos, avaliada por um dos pesquisadores, antes e depois da administração dos dois fármacos, o lorazepam mostrou-se superior ao diazepam.

Estes resultados não diferem daqueles apresentados em trabalho anterior<sup>(4)</sup>.



TABELA VIII  
DADOS VITAIS

(Período trans-anestésico)

Dados Vitais	droga	indução	Médias						Entre-períodos		Entre-Drogas	
			30'	60'	90'	120'	150'	180'	F	P	F	P
PA sistólica	Loraz.	121,0	115,8	112,6	111,6	119,0	109,5	114,4	2,38	p < 0,05	0,04	NS
	Diaz.	128,0	120,8	116,8	105,0	105,0	106,7	106,1				
PA diastólica	Loraz.	77,0	75,0	73,5	72,8	73,2	75,8	78,3	3,39	p < 0,01	0,12	NS
	Diaz.	81,0	76,0	76,0	72,6	73,3	73,9	74,4				
Pulso	Loraz.	83,2	84,7	79,8	75,4	78,1	77,1	78,0	4,52	p < 0,01	1,21	NS
	Diaz.	84,1	84,3	16,4	75,1	75,0	75,2	75,0				
Freq. respir.	Loraz.	18,3	18,2	18,9	19,2	19,4	19,6	19,6	0,12	NS	0,02	NS
	Diaz.	19,6	19,3	18,5	18,5	18,8	18,9	19,0				

O lorazepam provocou uma amnésia espontânea em 85% dos pacientes, confirmando resultados já publicados (1,4,6,7,10). A incidência da amnésia com o diazepam foi de 65%.

O tratamento estatístico não revelou diferença significativa entre os dois grupos de pacientes, em relação à amnésia, diferindo dos resultados publicados em trabalho anterior (4). A justificativa para este fato foi a maior incidência de amnésia nos pacientes do grupo diazepam, do que aquela assinalada em outros estudos, o que, provavelmente, corre por conta da via de administração. O intervalo entre a injeção das drogas e o momento em que foi apresentado ao paciente o "Cartão de Memória", e que lhe foi suscitada a atenção para outros eventos concernentes, pode ter exercido também alguma influência. Contudo, é imprudente qualquer conclusão, uma vez que não houve homogeneidade entre os dois grupos em relação a este dado.

Não ocorreram reações colaterais importantes, quer no período entre a administração da droga e o início da anestesia, quer no pós-operatório. O para-efeito sistêmico, registrado com maior frequência, foi tontura. Vale destacar que, no grupo lorazepam, um paciente apresentou excitação, com alteração de conduta, na sala de recuperação. Fatos similares, ocorridos com esta droga, haviam sido descritos anteriormente, sendo esta reação antagonizada, de modo eficaz, com a administração de fisostigmine (2).

A interpretação dos sinais vitais apresenta certa complexidade, uma vez que os bloqueios anestésicos empregados, por si só, podem induzir alterações da pressão arterial e da frequência do pulso. Na tentativa de reduzir a interferência desta variável, a altura do bloqueio anestésico foi limitada a T<sub>10</sub>, quando é esperado que o bloqueio simpático conseqüente não provoque alterações tensionais importantes. Neste estudo, as alterações ocorridas foram discretas e, apesar de terem apresentado significância do ponto de vista estatístico, não tiveram maior importância do ponto de vista clínico.

Pode-se aceitar, face aos resultados obtidos, que, nas doses em que foram empregados, o diazepam e o lorazepam são bem tolerados, quando a administração é feita por via venosa. Ambas promovem sedação satisfatória, mostrando-se o lorazepam superior no que diz respeito ao aparecimento da amnésia.

#### AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao Sr. Francisco Navas Filho, Assessor de Bio-estatística do Departamento Médico do Laboratório Fontoura-Wyeth, a execução da análise estatística.

## SUMMARY

### PREMEDICATION WITH INTRAVENOUS LORAZEPAM OR DIAZEPAM A COMPARISON STUDY

A comparative study of lorazepam and diazepam given by venous route without any other pre-anesthetic drug, was carried out on 40 patients randomly divided into two groups of 20.

Spinal anesthesia or epidural block was performed on all patients and the anesthetic level was not extended above T<sub>10</sub>.

The sedative and amnesic effects were estimated on a "5 point scale", and were evaluated by one of the authors who did not know which drug had been previously administered, and also by an auto-evaluation process based on the "Multiple Affect Adjective Check List". Both drugs promoted a good sedation, but lorazepam was superior from the standpoint of the amnesic effects.

The alterations observed on vital signs and the incidence of side effects have also been discussed.

## REFERÊNCIAS

1. Assumpção M T, Pimentel F, Curras J S e cols — Lorazepam por via intramuscular como medicação pré-anestésica. Avaliação das ações sedativa e amnésica. *Rev Bras Anest* 25:372-381, 1975.
2. Blitt C D and Petty W C — Reversal of lorazepam delirium by physostigmine. *Anesth and Analg* 54:607-608, 1975.
3. Conner J T et al — Evaluation of lorazepam and pantobarbital as surgical premedicants. *Clin Pharmac* 19:24-29, 1976.
4. Duarte D F, Linhares S, Gesser N et al — Lorazepam and diazepam given by intramuscular route as preanaesthetic medication: A double-blind comparison. *Clinical Reports on a new Advance in Premedication. Proceedings of a symposium on lorazepam injection presentend on April 22 at the VI World Congress of Anaesthesiology in Mexico City. Excerpta Medica* p 47:57, 1977.
5. Dundee J W — The benzodiazepines. *Br J Anaesth* 42:217-234, 1970.
6. Dundee J W and George K A — The amnesic action of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man. *Proc Brit Pharmacol Society*, p 32, December, 1975.
7. Farla J R G, Gimentel F, Assumpção M T e col — Lorazepam venoso como medicação pré-anestésica. *eRv Bras Anest* 25:541-549, 1975.
8. Gale G and Galloon S — Lorazepam as a premedication. *Canad Anaesth Soc J* 23:22-29, 1970.
9. Johnstone M — The effect of lorazepam on the vasoconstriction of fear. *Anaesthesia*, 31:868-872, 1976.
10. Knapp R B and Fierro L — Evaluation of the cardiopulmonary safety and effects of lorazepam as a premedicant. *Anesth and Analg* 53:122-124, 1974
11. Pandit S K, Heisterkamp D V and Cohen J P — Further studies on the effects of lorazepam on recall. A dose-time-effect relationship. *Anesthesiology*, 45:495-500, 1976.
12. Pereira E S, Lippelt H A O — Avaliação do lorazepam endovenoso como pré-medicação para redução incruenta de fraturas. *Rev Bras Clin Terap* 4:463-468, 1975.
13. Ribeiro R C e cols — Lorazepam como pré-anestésico para anestésias regionais. Estudo clínico de 60 casos. *Rev Bras Cir* 67:177-180, 1977.