

Avaliação Clínica do Antagonista Benzodiazepínico: Estudo Duplo-Cego do Ro 15-1788 Revertendo Hipnose pelo Midazolam em Anestesia Condutiva

F. A. F. Cantinho, TSA¹, J. E. Scaramussa², D. G. Pereira², J. P. Araújo Neto,
TSA², L. A. S. Magalhães, TSA³ & R. G. Ferreira, TSA⁴

Cantinho F A F, Scaramussa J E, Pereira D G, Araújo Neto J P, Magalhães L A S, Ferreira R G – Clinical evaluation of benzodiazepine antagonist: A double-blind study of Ro 15-1788 antagonizing midazolam hypnosis in block anesthesia.

It was performed a double-blind study employing 40 female and male patients, ASA I-II, who were anesthetized with epidural, spinal or brachial plexus block. The patients received diazepam 10 mg PO on the previous night. In the operating room 0.05 mg.kg⁻² of midazolam was injected before the block was performed. The objective was to induce and keep the patients asleep during the entire surgery. At the end of the surgical procedure, the antagonist (or placebo) was injected in divided doses until the patients awoke or the ampoule was emptied of its contents. We found that in the group receiving the antagonist there was an earlier awakening and a pleasant feeling in a great many patients and this was statistically significant. Ro 15-1788 was safe and effective.

Key Words: ANESTHETIC TECHNIQUES: regional; ANTAGONISTS: benzodiazepine, RO 15-1788; HYPNOTICS: benzodiazepine, midazolam

A pós o emprego bem-sucedido do Ro 15-1788¹, houve o interesse no desenvolvimento de um trabalho com a droga. Considerando que uma anestesia bem conduzida não deve requerer rotineiramente o uso de antagonistas, como elaborar um protocolo de estudo da droga?

Muitos pacientes anseiam por não verem ou perceberem nada durante o ato cirúrgico, quando submetidos a anestesia condutiva. Algumas vezes, atendê-los torna-se um desafio. As técnicas usuais

de sedação e hipnose apresentam riscos, principalmente a depressão respiratória no período per ou pós-operatório. A disponibilidade do antagonista benzodiazepínico específico, o Ro15-1788, pode reverter esta situação.

O presente trabalho, empregando o midazolam mais a droga em teste, teve a preocupação de empregar o agente hipnótico na dose exata para induzir e manter o sono durante todo o ato cirúrgico. Seu objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do Ro15-1788 em antagonizar este estado ao final da cirurgia.

Trabalho realizado no CET/SBA do Hospital Andaraí, Rio de Janeiro, RJ.

1 Anestesiologista e Plantonista da Terapia Intensiva

2 Médico em Especialização do CET/SBA

3 Responsável pelo CET/SBA

4 Chefe do Serviço de Anestesiologia e Gasoterapia

Correspondência para Fernando Antônio de Freitas Cantinho
Rua Ramiro Ribeiro, 27 – Jacarepaguá
22765- Rio de Janeiro – RJ

Recebido em 4 de fevereiro de 1988
Aceito para publicação em 16 de junho de 1988
© 1988, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

METODOLOGIA

Realizou-se um estudo duplo-cego utilizando 40 pacientes, de ambos os sexos, com idade variando de 16 a 65 anos, com estado físico ASA I ou II, submetidos a cirurgias com duração inferior a 180 min. Foram excluídos os pacientes em uso crônico de benzodiazepínicos, as grávidas e os que referissem hipersensibilidade aos benzodiazepínicos. Todos foram informados sobre o estudo, consentindo em sua realização.

Os pacientes receberam visita pré-anestésica, sendo medicados com 10 mg de diazepam por via oral na noite anterior. Na sala de operação eram submetidos a venóclise em membro superior, após aferição da pressão arterial, frequência cardíaca, e colocação de eletrodos precordiais para monitorização eletrocardiográfica. Em seguida, recebiam a primeira dose de midazolam de 0,05 mg. kg⁻¹ por via venosa.

Realizava-se então o bloqueio peridural, subaracnóideo lombar ou do plexo braquial, conforme as técnicas classicamente descritas. Completada a latência e constatada a qualidade do bloqueio, administrava-se a segunda dose de midazolam (0,05 mg. kg⁻¹). Estas doses eram repetidas em intervalos de 3 min até a quinta dose ou até o paciente deixar de responder ao chamado pelo nome em voz normal. Estímulos táteis não foram empregados na indução do sono ou no despertar.

Durante a cirurgia, se o paciente despertasse, a mesma dose era repetida e se o paciente continuasse desperto, dose complementar era administrada. O objetivo básico era manter o paciente dormindo durante todo procedimento empregando-se o midazolam na menor dose necessária para tal, mesmo que fosse alta.

Ao final da cirurgia, o Ro 15-1788 (0,1 mg. ml⁻¹), ou placebo (solução fisiológica 0,9%), era administrado em volume inicial de 2 ml injetado em 15s. Não havendo despertar em 1 min, ou o paciente persistindo sonolento, o volume de 1 ml era administrado, e assim sucessivamente a cada minuto, até o total de 10 ml ou até o paciente ficar totalmente desperto, sem referir sono.

Foi empregada como parâmetro de análise da eficácia da droga a resposta a chamados em voz normal. A orientação têmporo-espacial foi testada

Tabela I - Valores médios ± desvio padrão da dose de midazolam, da idade, do peso, do tempo de cirurgia e da dose da droga em teste

	Grupo A	Grupo B
Midazolam (mg)	21,6 ± 9,8	24,3 ± 15
Idade (anos)	39,5 ± 10,3	43 ± 13,53
Peso (kg)	62,6 ± 9,25	70,3 ± 11,94
Tempo de cirurgia (min)	86,7 ± 49,12	89,4 ± 54,71
Volume da droga em teste (ml)	5 ± 2,2	8,9 ± 2,2 [§]

§ Significativo a nível de $p < 0,05$ (t Student)

Tabela II - Perfil de resposta dos pacientes do grupo A em 120 min de observação (n = 22) e grupo B (n = 18)

		Imediatamente antes do Ro 15-1788		5 min após o Ro 15.1788		30 min após o Ro 15.1788		120 min após o Ro 15-1788	
		A	B	A	B	A	B	A	B
Avaliação da eficácia	Paciente dorme, não respondendo aos chamados	10	11	0	3	0	1	0	0
	Paciente dorme mas responde aos chamados	7	4	0	5	2	2	3	2
	Paciente sonolento	5	3	2	7	1	11	2	3
Orientação no tempo e espaço	Paciente acordado	0	0	20	3	19	4	17	13
	Completamente desorientado/ inavaliável	15	13	0	4	0	1	0	0
	Parcialmente orientado	6	4	2	7	0	3	0	1
	Completamente orientado	1	1	20	7	22	14	22	17
Cooperação e colaboração	Ordem não executada/ inavaliável	15	14	1	4	0	1	0	0
	Execução apenas por imitação	1	0	0	1	0	0	0	0
	Execução de ordem verbal	6	4	21	13	22	17	22	18

por perguntas simples (nome completo, idade, endereço, local onde se encontra). A cooperação e colaboração foram avaliadas pela execução de ordens simples (abrir os olhos, movimentação dos membros, mostrar a língua).

Os resultados foram submetidos à análise estatística, com o teste do Qui-quadrado (para fenômenos com respostas do tipo "despertar mais precoce x despertar inalterado") e pelo teste t de Student para comparação dos valores médios entre os grupos da droga em teste e do placebo.

RESULTADOS

Dentro do grupo A que recebeu o Ro15-1788 (n = 22), 63,6% eram do sexo masculino. No grupo B (n = 18) que recebeu placebo, 55,5% eram do sexo masculino.

A Tabela I mostra as médias à desvio padrão das doses de midazolam empregadas, da idade, do peso, tempo de cirurgia, e do volume da droga em teste, nos dois grupos. Os valores médios das doses de midazolam, da idade, e do tempo de cirurgia no grupo A não apresentaram diferenças significativas dos valores do grupo B. Os valores médios de peso e de volume da droga em teste foram significativamente menores (p < 0,05) no grupo A do que no grupo B.

A Tabela II apresenta o perfil de resposta dos pacientes nos grupos A e B, respectivamente. No

grupo A, a maioria, em contraste com o grupo B, apresentava-se acordada, completamente orientada e executando ordens verbais 5 min após a aplicação da droga em teste. O uso do antagonista resultou em despertar mais precoce em uma proporção significativamente maior no grupo A (p < 0,01).

A impressão do paciente referente à droga e apresentada nas Tabelas III e IV. No grupo A, 21 referiram sensação agradável e urn, sensação muito agradável ao despertar. Estas impressões diferiram significativamente das observadas no grupo B (p < 0,01). Não houve diferença significativa na sensação descrita pelos pacientes após o despertar.

No período de recuperação, 86,3% dos pacientes do grupo A e 33,3% do grupo B foram considerados completamente capazes de cuidar de si próprios, ou quando necessário chamar o plantonista (p < 0,01).

Não observada reação adversa com o emprego do RO 15-1788.

DISCUSSÃO

O Ro15-1788 e o primeiro antagonista benzodiazepínico disponível na clínica². Por várias vias de administração, previne ou antagoniza efeitos centrais dos benzodiazepínicos em animais e em seres humanos, Parece bloquear apenas os efeitos que são mediados pelos receptores específicos dos benzodiazepínicos, não bloqueando ou antagonizando os efeitos causados por interações inespecíficas com os tecidos³. Constitui importante instrumento de pesquisa de ligantes endógenos para receptores benzodiazepínicos⁴.

O Ro15-1788 e apresentado em solução aquosa sem solvente orgânico. Após dose em bolus por via venosa, ocorre rápida distribuição pelo corpo. Em alguns pacientes não se detectou fase de distribuição, e naqueles em que houve esta fase, a meia-vida (t 1/2 α) foi de 5 min. A meia-vida de eliminação plasmática (t 1/2β) foi estimada em 53-60 min^{5,6}. Seu efeito desaparece gradualmente por um período de 3 h. Parece não haver interferência nos indicadores pós-operatórios do estresse cirúrgico⁸. Queixas de desconforto, ansiedade, reações de pânico, sudorese, dor na ferida operatória são mais freqüentes em doses totais acima de 1 mg.

Com relação ao midazolam¹⁰⁻¹², destacamos seu efeito hipnótico e marcante amnésia observados na evolução dos nossos pacientes.

A Tabela II mostra redução do número de pacientes acordados aos 30 e 120 min, comparados com aqueles despertados aos 5 min. Nestes casos isola-

Tabela III - Avaliação pelo paciente. O despertar da cirurgia para mim foi. . .

	Grupo A	Grupo B
Muito agradável	1	0
Agradável	21	10
Aceitável	0	8
Desagradável	0	0

Qui-quadrado: (p < 0,0 1). Houve diferença Significativa entre os grupos A e B

Tabela IV - Avaliação pelo paciente. Após despertar eu me senti. . .

	Grupo A	Grupo B
Tranquilo relaxado	19	15
Tenso, excitado	2	3
Com medo	1	0

Qui-quadrado: não houve diferença significativa no comportamento entre os grupos

dos, a volta da sonolência pode ser devida à ação residual do midazolam, cuja meia-vida de eliminação ($t_{1/2 \beta} = 1,7-4$ h) é superior à do Ro 15-1788. O relaxamento mental após o término do estresse emocional que envolve o ato anestésico-cirúrgico pode também contribuir para tal.

O despertar mais precoce no grupo A (Tabela I I) era esperado.

A Tabela III mostra diferença significativa na impressão do paciente ao despertar. Não encontramos este achado na literatura. A sensação agradável em todos os casos do grupo A, em comparação ao grupo B, poderia ser explicada por atividade direta do antagonista (imidazolbenzodiazepina) sobre os receptores específicos. Outra explicação está relacionada com a rapidez do despertar. Sa-

bemos que, durante esta fase, a combinação da sedação com a dor pós-operatória pode resultar em reações adversas. Com o antagonista induzindo ao despertar mais rápido, ainda em um período em que o paciente apresenta analgesia, a fase da combinação referida pode ser evitada.

Como conclusões podemos afirmar que: o emprego do antagonista, ao término da cirurgia em que se empregou o midazolam como agente hipnótico, foi eficaz, tornando o despertar mais precoce. O despertar foi acompanhado de sensação agradável na maioria dos pacientes. É um fármaco que o anestesiológico pode utilizar ao término de cirurgias onde empregaram-se benzodiazepínicos. Nesta circunstância, o Ro15-1788 demonstrou eficácia e segurança.

Cantinho F A F, Scaramussa J E, Pereira D G, Araújo Neto J P, Magalhães L A S, Ferreira R G — Avaliação clínica do antagonista benzodiazepínico: Estudo duplo-cego do Ro 15-1788 revertendo hipnose pelo midazolam em anestesia condutiva.

Cantinho F A F, Scaramussa J E, Pereira D G, Araújo Neto J P, Magalhães L A S, Ferreira R G — Evaluación clínica del antagonista benzodiazepínico: Estudio ciego-duplo del Ro 15-1788 revertiendo hipnosis por el midazolam en anestesia conductiva.

Foi realizado um estudo duplo-cego com 40 pacientes, ASA I-II, de ambos os sexos, anestesiados com anestesia peridural, espinal ou bloqueio do plexo braquial. Os pacientes receberam diazepam 10 mg via oral na noite anterior. Na sala de cirurgia, eram injetados $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de midazolam antes do bloqueio. Doses iguais eram repetidas após o bloqueio com o objetivo de induzir e manter o sono durante todo o procedimento. No final da cirurgia, o antagonista ou placebo era injetado em doses fracionadas até o paciente despertar ou o conteúdo da ampola terminar. No grupo que recebeu o antagonista houve um despertar mais precoce e sensação agradável em uma parcela significativamente maior de pacientes. O Ro 15-1788 mostrou-se eficaz e seguro.

Fuè realizado un estudio ciego-duplo con 40 pacientes, ASA I-II, de ambos sexos, anestesiados con anestesia peridural, espinal o bloqueio del plexo braquial. Les pacientes recibieron diazepam 10 mg via oral en la noche anterior. En la sala de cirugía eram inyectados $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de midazolam antes del bloqueio. Dosis iguales fueron repetidas después del bloqueio con el objetivo de inducir y mantener el sueño durante todo el procedimiento. Al final de la cirugía, el antagonista o placebo era inyectado en dosis fracionadas hasta despertar el paciente o el contenido de la ampolla terminar. En el grupo que recibió el antagonista, hubo un despertar más precoz y agradable sensación en una parcela significativamente mayor de pacientes. El Ro 15-1788 se mostró eficaz y seguro.

Unitermos: ANTAGONISTAS: benzodiazepínico, Ro 15-1788; HIPNÓTICOS: benzodiazepínico, midazolam; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: regional

REFERÊNCIAS

1. Araújo Neto J P, Ibrahim M Y, Santos O R et al. — Emprego associado de hermo-perfusão e antagonista benzodiazepínico em intoxicação por macrodose de flunitrazepam. *Rev Bras Anest* 1985; 35(4): 283-288.
2. Lauen P M, Schwilden H, Stoeckel H, Greenblatt D J. The effects of benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in the presence of stable concentrations of midazolam. *Anesthesiology*, 1985; 63: 61-64.
3. Haefely M, Bonetti E P, Burkard W P et al. — Benzodiazepine antagonists; em *The Benzodiazepines: from the molecular biology to clinical practice*. Costa E. New York, Raven Press, 1983; 137-146.
4. Hunkeler W, Mohler H, Pieri L et al. — Selective antagonist of benzodiazepines. *Nature*, 1981; 290:514-516.
5. Roncari, Ziegler, Brandt, Zumbrennen — Benzodiazepine antagonist. *Pharmacokinetics and bioavailability following single intravenous administration of Ro 15-1788 to six healthy volunteers*. *GCR B-104 477*, April 5, 1983.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DO ANTAGONISTA BENZODIAZEPÍNICO

6. Klotz U, Ziegler G, Reimann I W – Pharmacokinetics of selective benzodiazepine antagonist Ro15-1788 in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 1984; 27: 115.
7. Bichard A R, Little H J - The benzodiazepine antagonist Ro15.1788, prevents the effects of flurazepam on the high pressure neurological syndrome. *Neuropharmacology*, 1982; 21: 877-880.
8. Klausen N O, Sorensen J, Ferguson A H et al. – Stress response during recovery after total intravenous anaesthesia with midazolam and fentanyl reversed by Ro15-1788. VIII European Congress Anaesthesiology. Bergmann H et al. Abstracts II, Wien/Austria, Sep 7-13, 1986; p.83.
9. Darragh A, Lambe R, Brick I – Reversal of benzodiazepine-induced sedation by intravenous Ro15-1788. *Lancet*, 1981; Nov 7: 1042.
10. Reves J G, Fragen R J, Vinik H R, Greenblatt D J– Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*, 1985; 62: 310-324.
11. Dundee J W, Halliday N J, Harper K W, Brogden R N – Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 1984; 28: 519-543.
12. Dundee J W, Halliday N J, Loughran P G, Harper K W – The influence of age on the onset of anaesthesia with midazolam. *Anaesthesia*, 1985; 40: 441-443.