

AMNÉSICO

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O EFEITO ~~ANESTÉSICO~~
DO LORAZEPAM E DIAZEPAM COMO MEDICAÇÃO
PRÉ-ANESTÉSICA EM BLOQUEIOS PERIDURAIS**

DR. ALVARO GUILHERME BIZERRIL EUGÊNIO, E.A. (*)
DR. AMAURY SANCHEZ DE OLIVEIRA, E.A. ()**
DR. CARLOS ALBERTO F. CORTEZ, E.A. (*)**
DR. JOSÉ ANTENOR DELGADO CAMPOS (**)**
DRA. DILIAN MARY SILVA (**)**

O diazepam e o lorazepam foram comparados quanto ao efeito amnésico, efeito sedativo e tolerância como medicação pré-anestésica. Sessenta pacientes do sexo feminino foram admitidas ao estudo e randomicamente distribuídas em dois grupos de 30. Em todos os casos foi feito bloqueio peridural para diversos tipos de cirurgia ginecológica.

A droga teste era administrada de forma encoberta (por pessoa alheia à avaliação) por via oral na noite da véspera da cirurgia e por via venosa 30 minutos antes da anestesia. O efeito amnésico foi significativamente superior com o lorazepam injetável, trazendo boas possibilidades de, com o uso desta droga, minorar-se o trauma psíquico decorrente da agressão cirúrgica.

É consenso geral que a medicação pré-anestésica visa tornar o ato anestésico-cirúrgico menos desagradável e mais seguro para o paciente. Na esfera psíquica, tem-se procurado alcançar esse objetivo através de drogas que reúnem atividades ansiolítica e sedativa. Mais recentemente, vem-se valendo o

(*) Professor e Coordenador da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Chefe do Serviço de Anestesia da Maternidade de Campinas e Hospital Municipal. Responsável pelo Centro de Ensino e Treinamento Integrado de Campinas.

(**) Professor Assistente Doutor da Disciplina de Anestesiologia.

(***) Anestesista do Serviço de Anestesia da Maternidade de Campinas. Membro do Centro de Ensino e Treinamento Integrado de Campinas.

(****) Residentes do Centro de Ensino e Treinamento Integrado de Campinas.

Recebido para publicação em 8/6/78
Aprovado para publicação em 4/7/78

AP 1762

1300

Com o advento do lorazepam, este mostrou-se mais ativo que os demais benzodiazepínicos, relativamente aos efeitos sedativos e ansiolíticos, sendo 3 a 5 vezes mais potente que o diazepam (2,3,4), além de produzir uma amnésia anterógrada bastante definida quando utilizado por via venosa em doses habituais de premedicação (5,6,7,8), sem que ocorram efeitos apreciáveis sobre os sistemas cardiovascular e respiratório (4,5,6,7,9,10), nem tampouco afetando a recuperação dos pacientes (6).

O efeito amnésico do lorazepam mostrou-se significativamente superior quando comparado com placebo (6,8), pentobarbital (5,7,8) e Pantopon (alcalóides de ópio purificado) (11).

Visa o presente estudo comparar o lorazepam ao diazepam como medicação pré-anestésica, em termos de efeito amnésico, efeito sedativo e tolerância.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram admitidos ao estudo 60 pacientes do sexo feminino, distribuídas aleatoriamente em dois grupos de 30 pacientes (Grupo Diazepam e Grupo Lorazepam). As Tabelas I e II descrevem as características da amostra.

Todas as pacientes foram submetidas a bloqueio peridural para diversos tipos de cirurgia ginecológica (Tabela III). O anestésico empregado foi sempre o cloridrato de bupivacaína (Marcaína) e procurou-se atingir o nível de T₁₀, aceitando porém variação entre T₈ e T₁₂.

Cada paciente recebia na noite da véspera da cirurgia 10 mg de diazepam ou 2 mg de lorazepam, por via oral, de acordo com o grupo a que pertencia.

Na manhã da cirurgia, a paciente era entrevistada visando avaliar-se a qualidade do sono obtido durante a noite e o grau de ansiedade e apreensão pela manhã. Estes últimos parâmetros eram medidos através de uma escala semi-quantitativa de 5 pontos, método esse que foi demonstrado ser capaz de distinguir entre droga e placebo (12).

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

Trinta minutos antes da paciente ser levada para a sala de cirurgia, era ministrada a medicação por via venosa 0,05

TABELA I
 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Idade (anos)	Lorazepam	Diazepam
20 a 29	17	8
30 a 39	8	15
40 a 49	5	6
50 a 59	—	1
Total	30	30
Intervalo	21-47	23-52
	t = 1,87	NS

Cor	Lorazepam	Diazepam
Branca	26	28
Preta	3	2
Não inform.	1	—
Total	30	30

Sexo	Lorazepam	Diazepam
Masculino	—	—
Feminino	30	30
Total	30	30

anestesiologista de fármacos que somam a essas ações o efeito anestésico, de real importância por prevenir ou minorar o trauma psíquico decorrente da agressão cirúrgica.

Stuart Brown e Dundee (1), em 1968, ao avaliarem as possibilidades do diazepam em altas doses (35 a 50 mg) como indutor anestésico, constataram ser esta droga portadora de ação anestésica nessa posologia.

mg/kg de lorazepam (não excedendo 5 mg) ou 0,2 mg/kg de diazepam (não excedendo 15 mg).

Ao chegar à sala de cirurgia, a paciente era avaliada novamente através da escala de ansiedade e apreensão. A va-

TABELA II
CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Peso (kg)	Lorazepam	Diazepam
40 a 49	3	7
50 a 59	17	7
60 a 69	9	11
> 70	1	5
Total	30	30
Intervalo	43-86	40-82
	t == 0,89	NS
Est. Físico (ASA)	Lorazepam	Diazepam
I	29	30
II	1	—
Total	30	30
Escolaridade	Lorazepam	Diazepam
Primária	21	23
Secundária	9	7
Total	30	30

TABELA III
CIRURGIAS REALIZADAS

	Lorazepam	Diazepam
Laparotomia + Colpoperineoplastia	16	14
Colpoperineoplastia	5	3
Histeropexia	4	3
Anexectomia	1	3
Conização, amputação colo	1	2
Laparotomia	1	1
Exerese, glândula Bartholin	1	1
Outras	1	3
Total	30	30

riação de pontos entre esta avaliação e aquela, feita antes da injeção, era adotada como "efeito sedativo".

Trinta minutos após a injeção, ou seja, logo antes da indução anestésica, era apresentado à paciente um cartão de memória, que consistia numa seqüência de perfis (faciais) coloridos, despertando-se a atenção da paciente para a figura.

A administração das drogas foi feita de forma encoberta, ou seja, por pessoa não envolvida na avaliação das pacientes, e só ela conhecendo o código de distribuição nos dois grupos. As apresentações diferentes das duas drogas impediram que o estudo fosse duplo-cego propriamente dito.

Após 24 horas da cirurgia, a paciente era entrevistada e sua memória avaliada pela lembrança do cartão de memória e de eventos ligados à cirurgia (transferência do leito para a maca, entrada na sala cirúrgica, visão dos médicos no centro cirúrgico, transferência para a mesa cirúrgica, visão da lâmpada cialítica e punção venosa). No caso do cartão de memória, quando a paciente não conseguisse descrevê-lo adequadamente (ausência da memória espontânea), mostrava-se-o novamente, porém, em tamanho menor e acompanhado de outras figuras e pedia-se à paciente para identificá-lo entre os demais e, caso acertasse, para confirmar se as cores e o tamanho eram os mesmos e em que circunstâncias o havia visto anteriormente, a fim de determinar a ausência ou presença de memória evocada.

Quanto aos efeitos colaterais, estes eram pesquisados na manhã da cirurgia (efeitos da medicação oral), após 30 minutos da injeção, durante a cirurgia e no dia seguinte (efeitos locais e sistêmicos da medicação venosa).

Os sinais vitais (pressão, pulso e frequência respiratória) eram registrados na noite da véspera, na manhã da cirurgia, logo antes da indução, a cada 15 minutos durante a cirurgia e no dia seguinte à cirurgia.

RESULTADOS

Inicialmente procedeu-se a uma análise dos resultados da premedicação oral ministrada na noite da véspera. Como pode ser observado na Tabela IV, não houve diferenças significantes entre o grupo diazepam e o grupo lorazepam no tocante à qualidade e continuidade do sono, demora para adormecer e capacidade de recordar sonhos. Por outro lado, as condições ao despertar foram significativamente diferentes nos dois grupos, predominando sonolência, tonturas e náuseas no grupo lorazepam e cefaléia e nervosismo no grupo diaze-

TABELA IV
CONDIÇÕES DA NOITE E DO DESPERTAR

Qualidade do sono	Lorazepam	Diazepam		
Bom	26	24		
Regular	2	6		
Mau	2	—	$\chi^2_2 = 4,38$	NS
<hr/>				
Indução do sono				
10 minutos	—	—		
30	4	10		
60	22	15	$\chi^2_2 = 4,05$	NS
>60	4	5		
<hr/>				
Despertou				
Nenhuma vez	20	19		
Ocasionalmente	7	10		
Freqüentemente	3	1	$\chi^2_2 = 1,75$	NS
<hr/>				
Sonhou				
Sim	4	5		
Não	25	24		
Não informado	1	1	$\chi^2_2 = 0,16$	NS
<hr/>				
Condições ao despertar (respostas múltiplas)				
Muito bem	12	19		
Sonolência	11	6		
Tontura	11	2		
Náuseas, vômitos	2	0		
Cefaléia	0	3	$\chi^2_5 = 17,12$	
Nervosismo, preocupação	0	3		

0,001 < p < 0,005

pam. O número de pacientes que se encontrava “muito bem” ao despertar não diferiu significativamente nos dois grupos.

O sintoma “tontura” parece traduzir na realidade um grau acentuado de sedação, de vez que houve simultaneidade de tontura e sonolência em 4 pacientes do grupo lorazepam e 2 pacientes do grupo diazepam.

A Tabela V mostra o efeito sedativo obtido com a medicação injetável, comparando o grau de sedação pela manhã (na enfermaria, antes da injeção) com o grau de sedação 30 minutos após a injeção (esta última avaliação era feita na sala cirúrgica).

Dois fatores interferentes não podem ser esquecidos ao se analisarem estes dados:

TABELA V
EFEITO SEDATIVO

	Lorazepam		Diazepam	
	Manhã	Após droga	Manhã	Após droga
Acordado, apreensivo	—	2	—	4
Sonolento, agitado	—	4	—	—
Acordado, calmo	16	15	22	19
Sonolento, calmo	14	9	8	7
Dormindo	—	—	—	—

Manhã → Lorazepam × Diazepam, Kruskal-Wallis H = 2,53 NS

Manhã × pós-droga { Lorazepam, Friedman $\chi^2 = 1,63$ NS
Diazepam, Friedman $\chi^2 = 0,83$ NC

Diferença manhã-após droga, Lorazepam × Diazepam,
Mann-Whitney z = 2,61; p = 0,004

- 1 — ao ser avaliada pela manhã, a paciente encontrava-se sob efeito residual da premedicação oral de véspera, e sabendo que entraria em cirurgia em poucas horas;
- 2 — ao ser avaliada após a injeção, a paciente sabia que entraria em cirurgia imediatamente.

Quanto ao grau de sedação pela manhã, não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Chamando-se “efeito sedativo” à diferença entre o grau de sedação pela manhã e o grau de sedação após injeção, vê-se que o “efeito sedativo” não foi significativo para qualquer das drogas, ou seja, nem diazepam nem lorazepam injetáveis modificaram significativamente o grau de sedação das pacientes, ressalvados os fatores interferentes (medicação de véspera, proximidade da cirurgia).

Comparando-se o “efeito sedativo” com diazepam contra o “efeito sedativo” com lorazepam, observou-se diferença significativa entre as duas drogas ($p < 0,004$), sendo que o diazepam mostrou manter a paciente mais sedada após a injeção.

Resumindo os dados da Tabela V, podemos afirmar que a sedação pela manhã foi semelhante nos dois grupos, e que a injeção de nenhuma das drogas afetou significativamente esse estado de sedação, porém o diazepam tendeu a manter a paciente mais sedada, quando comparado ao lorazepam. O efeito da droga injetável presumivelmente sofreu interferência do

TABELA VI
EFEITO AMNÉSTICO

Esponânea (cartão)			
Lembrou	Lorazepam 7	Diazepam 18	$\chi^2_1 = 8,30$ $0,001 < p < 0,005$
Não lembrou	23	12	
Evocada (cartão)			
Total	4	3	$\chi^2_3 = 0,49$ NS
Parcial	11	6	
Nula	8	3	
N.º de eventos lembrados			
0	1	—	$\chi^2_3 = 9,98$ $0,01 < p < 0,025$
1 — 2	3	1	
3 — 4	10	2	
> 4	16	27	

efeito residual da medicação oral e da proximidade da cirurgia e conseqüente apreensão da paciente.

Os resultados obtidos com relação ao efeito anestésico podem ser vistos na Tabela VI. Vinte e três pacientes sob lorazepam, quando solicitadas, não conseguiram recordar-se do cartão de memória sem que a figura lhes fosse mostrada novamente (memória espontânea ausente), contra 12 pacientes de diazepam. O lorazepam foi significativamente superior ao diazepam quanto ao efeito anestésico

$$(0,01 < p < 0,025).$$

Dentre as pacientes com memória espontânea ausente, algumas conseguiram recordar-se parcial ou totalmente do cartão de memória quando este lhes era mostrado entre outras figuras (memória evocada presente). Neste aspecto, não houve diferença significativa entre as duas drogas.

Quanto ao número de eventos relacionados à sala cirúrgica que as pacientes conseguiram recordar, houve diferença entre as duas drogas, sendo que o lorazepam apresentou maior efeito anestésico pois somente 16 pacientes recordavam mais de 4 eventos, contra 27 pacientes do grupo diazepam ($0,01 < p < 0,025$).

A Tabela VII mostra que ocorreu maior número de intercorrências nas pacientes tomando lorazepam, particularmente sonolência e tontura imediatamente antes de iniciar-se a cirurgia.

TABELA VII
INTERCORRENCIAS

Antes da anestesia	Lorazepam	Diazepam
Esponânea		
● Sono	1	—
Interrogado		
● Sono	9	7
● Nervosismo	1	—
● Diplopia	1	—
● Tremor, frio	—	1
● Tontura	6	2
<hr/>		
Durante cirurgia		
● Agitação	4	1
● Choro	1	—
● Vômitos, tremor	1	2
● Inquietação	1	—
● FR irregular	1	—
● Movimentos	1	—
<hr/>		
Pós cirúrgico		
● Sono	1	1
● Náusea	1	—
● Agitação	1	—
● Dor	1	—
● Soluços	1	—
● Insônia	1	—
● Pesadelo	2	—
● Vômitos	6	7

CONCLUSÕES

O diazepam e o lorazepam em premedicação anestésica foram comparados neste estudo quanto ao efeito anestésico e, de forma complementar, quanto ao efeito sedativo e à tolerância.

Quanto à medicação oral (ministrada na noite da véspera da cirurgia), o efeito sedativo foi equivalente porém as drogas diferiram com relação aos efeitos colaterais, predominando sonolência, tontura e náuseas no grupo lorazepam e cefaléia e nervosismo no grupo diazepam. Note-se que sonolência e tontura na realidade parecem refletir um grau acentuado de sedação, não sendo de todo indesejáveis.

Com relação à medicação injetável, o “efeito sedativo” foi insignificante nas duas drogas (as pacientes já estavam sedadas pela medicação da véspera e a proximidade da cirurgia presumivelmente trazia certo grau de apreensão), porém o diazepam teve tendência significativamente maior a manter as pacientes mais sedadas, quando comparado ao lorazepam.

O efeito anestésico, de grande importância por minorar o trauma psíquico decorrente da intervenção cirúrgica, foi claramente mais acentuado com o lorazepam.

Finalmente, as intercorrências foram mais frequentes com o lorazepam, predominando sonolência e tontura, as quais como já se disse não são de todo indesejáveis, visto refletirem aparentemente uma sedação mais acentuada.

Concluimos que, desejando-se o efeito anestésico na medicação pré-anestésica, o lorazepam injetável apresenta-se como a droga mais adequada, se comparado ao diazepam.

SUMMARY

LORAZEPAM OR DIAZEPAM IN THE PREMEDICATION OF REGIONAL BLOCK: A COMPARISON STUDY

Diazepam and lorazepam were compared as anesthetic premedicants regarding their amnestic effect, sedative effect and tolerability. Sixty female patients were admitted to the study and randomly allocated into two groups of 30. Several types of gynecological surgery were performed and peridural blockade was the technique used for anesthesia.

The test drug was administered by a person not involved in the patients evaluation, via oral route the night before surgery and intravenously 30 minutes before anesthesia. The amnestic effect was significantly higher with the injectable lorazepam, indicating the usefulness of the drug in reducing the psychotrauma that may arise from a surgical procedure.

REFERÊNCIAS

1. Stuart Brown S and Dundee J W — Clinical studies of induction agents. XXV: Diazepam. *Brit J Anaesth* 40:108-112, 1968.
2. De Buck M — Étude contrôlée du pouvoir anxiolytique du lorazépam e du diazépam. *Bruxelles-Médical*, 12:912-913, 1971.
3. Baume P, Tracey M and Dawson L — Efficacy of two minor tranquilizers in relieving symptoms of functional gastrointestinal distress. *Aust N Z J Med* 5:503-506, 1975.
4. Ayd Jr F J — Lorazepam: a new low dose benzodiazepine anxiolytic. *International Drug Therapy Newsletter*, n.º 1 and n.º 2, 13, 1978.
5. Conner J T et al — Evaluation of lorazepam and pentobarbital as surgical premedicants. *Clin Pharmacol and Therap* 19:24-29, 1976.
6. Assumpção M T et al — Lorazepam por via intramuscular com medicação pré-anestésica. *Rev Bras Anest* 25:372-381, 1975.
7. Aleniewski M I et al — Intramuscular lorazepam versus pentobarbital premedication: A comparison of patient sedation, anxiolysis, and recall. *Anesthesia and Analgesia... Current Researches* 56:489-492, 1977.
8. Blitt C D et al — Clinical evaluation of injectable lorazepam as a premedicant: The effect on recall. *Anesthesia and Analgesia... Current Researches* 55:522-525, 1976.
9. Comer W H — Pharmacology of parenterally administered lorazepam in man. *J Int Med Res* 1:216-225, 1973.
10. Brunaud M et Rocand J — Une nouvelle benzodiazépine, le lorazépam. *Mise au point pharmacologique. Agressologie* 13:363-375, 1972.
11. Gale G and Galloon S — Lorazepam as a premedication. *Canad Anaesth Soc J* 23:22-28, 1976.
12. Cremonesi E et al — Evaluation of lorazepam as an oral preanaesthetic medication. A comparative double-blind study with diazepam and placebo. *Curr. Med Res and Opin* 2:244-248, 1974.