

1595

**SOBRE O EMPREGO DO FLUNITRAZEPAN  
(RO. 5.4200) (\*) EM ANESTESIA**

- DR. E. LOPES SOARES (\*\*)**
- DRA. MARIA HERMINDA COSTA (\*\*)**
- DRA. LAURA MASSA (\*\*)**
- DR. SANTOS COSTA (\*\*)**
- DR. RUI TAVARES (\*\*)**
- DRA. CARMELITA GOUVEIA (\*\*)**

AP 2010

*Num estudo envolvendo 196 doentes em que as anestésias foram induzidas com flunitrazepam foram registados os seguintes parâmetros: peso dos doentes, idade, dose de RO-5.4200, tempo de indução, variações na frequência do pulso e variações na tensão arterial. Com os elementos recolhidos foram feitos quadros de correlação e calculados os coeficientes de Pearson para verificar se haveria ou não associação entre as diferentes variáveis. Concluiu-se que as únicas correlações com significado estatístico são:*

- a — entre a “dose de RO-5.4200 i.v.” e o “peso dos doentes” (positiva);*
- b — entre o “tempo de indução e a “idade dos doentes” (negativa).*

*Procuramos avaliar também os efeitos da associação do flunitrazepam com ketamina, com o objetivo de conseguir uma redução dos efeitos colaterais deste fármaco. A hipertonia muscular e os efeitos psicomiméticos (sonhos e alucinações) produzidos pela ketamina são anulados e os efeitos cardiovasculares são muito atenuados.*

Na continuação de uma investigação clínica sobre o Flunitrapezan (RO-5.4200) cujos primeiros resultados comunicamos ao XI Congresso Espanhol de Anestesiologia (Tenerife, 1973) (1) apresentamos agora o estudo feito subsequentemente com o mesmo produto empregado com duas finalidades diferentes: a) como agente indutor da anestesia; b) em associação com a ketamina.

(\*) (Laboratório HOFFMANN LA ROCHE — BASILEIA, SUIÇA).  
 (\*\*) Do Serviço de Anestesia do Hospital dos Capuchos — Lisboa. Assistência técnica (cálculos estatísticos): Dra. Amélia Esparteiro Leitão — Direcção Geral de Saúde — Lisboa.

## I — FLUNITRAZEPAM COMO AGENTE INDUTOR DA ANESTESIA.

As conclusões a que tínhamos chegado <sup>(1)</sup> foram as seguintes:

1 — a injeção i.v. de flunitrazepam, numa dose de 2 a 4 mg ( $\bar{x} = 3.41:s = 0.76$ ) produz perda de consciência em 98.2% dos doentes.

2 — o tempo que decorreu até à perda de consciência foi:

$\bar{x}$  (tempo médio) = 59,3 segundos  
 s (desvio padrão) = 42 segundos  
 sv (coeficiente de variação) = 70,8%

3 — só 20,8% dos doentes tiveram uma queda de pressão sistólica superior a 20 mmHg. A frequência do pulso não sofreu alterações em 56.8% dos casos. Em 15,2% houve bradicardia e em 28% taquicardia.

4 — A amnésia produzida pelo flunitrazepam foi sempre total. Nenhum doente conservou memória de qualquer fato.

O estado dos doentes no fim das operações foi o seguinte:

Acordados	= 47,8%
Sonolentos	= 2,2%
Adormecidos	= 50,0%

Vinte e quatro horas após a anestesia, 17,6% dos doentes ainda estavam sonolentos.

5 — Os fenómenos de reação venosa local foram menos numerosos e menos intensos do que no caso do emprego de outros benzodiazepínicos, nomeadamente do diazepam.

Podemos assim afirmar que administrado por via venosa (i.v.) o flunitrazepam é um bom agente de indução anestésica. Embora menos flexível no seu manejo do que os barbitúricos oferece a grande vantagem de ter efeitos cardiovasculares menos intensos. Julgamos, portanto que o flunitrazepam apresenta vantagens óbvias sobre os barbitúricos, embora com as seguintes restrições:

— não deve ser usado para operações de curta duração nem deve ser usado em doentes idosos, nem em qualquer doente em que haja interesse que esteja acordado no fim da operação.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo compreende 196 doentes. Todos os doentes tiveram como premedicação: diazepam, prometazina e atro-

pina em doses de acordo com a sua idade, peso e estado físico.

A indução de anestesia foi feita com flunitrazepam i.v. na dose de 2 a 4 mg ( $\bar{x} = 3,41 \pm 0,76$ ). Logo após a perda da consciencia injetou-se uma relaxante muscular (succinilcolina ou pancurônio) e fez-se entubação traqueal.

A manutenção da anestesia foi feita com uma das seguintes técnicas:

1 — Ketamina i.v. intermitente e ventilação com uma mistura de ar e O<sub>2</sub> (Castro).

2 — Fentanil i.v. intermitente e ventilação com uma mistura de ar e O<sub>2</sub> (Castro).

3 — N<sub>2</sub>O e O<sub>2</sub>.

4 — N<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>, Halotano.

Para obter quadros de correlação com fins estatísticos foram registados os valores das seguintes variáveis: peso dos doentes; idade; dose de RO-5.4200; tempo de indução; variações na tensão arterial.

Foram feitos quadros de correlação entre estes diferentes parâmetros e calculados os coeficientes de correlação de Pearson para verificar se haveria ou não alguma associação entre as diferentes variáveis.

Os resultados obtidos foram os seguintes:

a — o estudo da correlação entre o "tempo de indução" (em segundos) e o "peso dos doentes" (em kg). — amostragem compreendendo 143 doentes — revelou um coeficiente de correlação  $r = 0,03$  que, introduzido nas respectivas tabelas, mostrou que não há associação entre as duas variáveis;

b — um estudo idêntico entre as variáveis "tempo de indução e "dose de indutor" — amostragem compreendendo 149 doentes — revelou um coeficiente de correlação  $r = 0,006$  que, introduzido nas respectivas tabelas, mostrou que também não há associação entre as duas variáveis.

c — pelo contrário, entre as variáveis "tempo de indução" e "idades dos doentes" (Tabela I) — amostragem compreendendo 144 doentes — com um coeficiente de correlação  $r = 0,46$  há, de acordo com as tabelas, uma correlação negativa, isto é, as duas variáveis estão associadas em sentido inverso.

d — no que diz respeito à correlação entre "dose de indutor (RO-5.4200)" e "peso dos doentes" (Tabela II) — amostragem de 196 doentes — encontrou-se que, para um coeficiente de correlação  $r = 0,26$ , as tabelas mostraram que entre as duas variáveis há associação na mesma direção, isto

TABELA I

Idade (anos)	TEMPO DE INDUÇÃO (SEG.)														Total
	0-30	31-60	61-90	91-120	121-150	151-180	181-210	211-240	241-270	271-300	301-330	331-360	361-390	391-420	
0-14															
15-29	6	9	4	2	1	2	*	*	*	1	*	*	*	1	26
30-44	12	13	3	3	*	2	*	1	*	*	*	*	*	*	34
45-59	11	19	10	5	*	2	*	1	*	1	*	*	*	1	50
60-74	10	12	4	3	*	*	*	1	*	*	*	*	*	*	30
75-89	1	1	1	*	*	*	*	*	*	*	*	1	*	*	4
TOTAL	40	54	22	13	1	6	*	3	*	2	*	1	*	2	144

TABELA II

CORRELAÇÃO ENTRE PESO DOS DOENTES E DOSE DE RO-5-4200

Peso (kg)	DOSE DE RO-54200				Total
	2	3	4	5	
25-34	*	1	*	*	1
35-44	2	1	1	*	4
45-54	19	17	10	*	46
55-64	20	30	24	1	75
75-84	12	22	17	2	53
85-94	*	*	6	*	6
TOTAL	55	74	64	3	196

é, quando uma aumenta a outra aumenta também e vice-versa;

e — estudamos depois a correlação entre “dose de indutor” e “variações na frequência do pulso”.

TABELA III

CONTINGÊNCIAS ENTRE ALTERAÇÕES DA FREQUÊNCIA DO PULSO E DOSE DE RO-5-4200

RO 5-4200	FREQUÊNCIA DO PULSO				Sem alterações	Total
	Descida		Subida			
	<20	>20	<20	>20		
2	6	1	5	3	10	25
3	10	*	17	4	25	56
4	9	1	16	3	19	48
5	2	*	*	*	*	2
6	1	*	*	*	*	1
TOTAL	28	2	38	10	54	132

A Tabela III é uma tabela de contingência entre aqueles dos valores — amostragem de 132 doentes. A Tabela IV é uma tabela de contingência utilizada na aplicação do teste

$\chi^2$  para determinar se há qualquer associação entre as duas variáveis.

TABELA IV

CONTINGENCIA UTILIZADO NA APLICAÇÃO DO TEST DO  $\chi^2$ 

RO 5-4200 mg	FREQUENCIA DO PULSO			Total
	Descida	Subida	Sem alterações	
2	7	8	10	25
3	10	21	25	56
4 } 5 } 6 }	13	19	19	51
TOTAL	30	48	54	132

Como o número de doentes em que se usaram doses de 4,5 e 6 mg foi muito pequeno, juntamos todos num único grupo para se poder aplicar o teste. Pela mesma razão, também os valores dos aumentos e diminuições de frequência do pulso nos dois grupos foram juntos.

O resultado do teste foi  $\chi^2 = 1,6$ . Para um grau de liberdade  $n=4$  e  $p=0,05$  (risco pré-determinado) o valor da tabela é 9,49, que significa que não há associação entre as duas variáveis na amostra tratada;

f — estudo identico foi feito para verificar a associação entre a “dose de indutor” e as “variações da pressão arterial” — amostragem compreendendo 160 doentes. — O resultado do teste foi  $\chi = 9,49$ , que mostra que não há associação entre as duas variáveis;

g — o estudo da correlação entre “alterações da pressão arterial” e “alterações da frequência do pulso” — amostragem de 137 doentes — revelou  $\chi^2$  ( $n=4$  e  $p=0,05$ ) com um valor na tabela de 9,49. Este resultado mostra que não há associação entre as duas variáveis.

Para além das conclusões de natureza essencialmente clínica já apresentadas em trabalho anterior <sup>(1)</sup> podemos agora deduzir as seguintes conclusões de ordem estatística.

1 — O estudo da correlação entre:

a) “tempo de indução” e “peso das doentes”;

b) “tempo de indução” e “dose de RO-5.4200” i.v. mostrou que não há associação entre estas variáveis;

c) "tempo de indução" e "idades dos doentes" mostrou que há uma correlação negativa.

2 — O estudo da correlação entre:

d) "dose de RO-5.4200 i.v. e "peso dos doentes" mostrou que há uma associação na mesma direção.

Assim, entre as variáveis estudadas, só encontramos correlação entre:

— "tempo de indução" e "peso dos doentes" (negativa)  
— "dose de RO-5.4200 i.v." e "peso dos doentes" (positiva)

3 — O estudo da associação entre:

e) "dose de indutor" e "alterações na frequência de pulso";

f) "dose de indutor" e "alterações de pressão arterial";

g) "alterações da pressão arterial e "alterações na frequência do pulso", mostrou que não há associação entre as variáveis nesta amostra.

Em consequência podemos concluir que entre as variáveis estudadas a única correlação encontrada com significado estatístico foi:

1 — entre a "dose de RO-5.4200 i.v." e o "peso dos doentes (positiva).

2 — entre o "tempo de indução" e "idade dos doentes" (negativa).

## II — USO DE FLUNITRAZEPAM ASSOCIADO À KETAMINA.

Procuramos fazer uma avaliação clínica da associação Flunitrazepam-Ketamina, administrados simultaneamente, tanto por via venosa, como por via intra-muscular. Em particular estudamos os seguintes aspectos desta associação: efeito cardio-vascular, tonus muscular recuperação da consciência, cefaléias, vômitos e efeitos psicomiméticos (sonhos e alucinações).

### MATERIAL E MÉTODO

1 — Foram anestesiados 40 doentes, de ambos os sexos, com estado físico I e II (ASA) e com idades entre 8 e 75 anos.



## 2 — *Tipo de cirurgia*

a) Cirurgia intra-abdominal: Em 25 casos de cirurgia intra-abdominal a técnica adoptada foi a seguinte: indução com RO-5.4200 i.v., em doses de 2 a 5 mg segundo o peso e idade do doente, seguido de pancurônio. Os doentes foram ventilados com O<sub>2</sub> e entubados (tubo oro-traqueal com "cuff"). A anestesia foi mantida com Ketamina i.v. intermitente (técnica de Castro (2)) começando com doses de 1,5 mg/kg que depois se vão diminuindo progressivamente. Todos os doentes foram ventilados com um Bird-Mark VIII. As intervenções demoraram entre 1 e 4 horas.

Anteriormente (1), numa outra série de 25 doentes, tínhamos usado doses de RO-5.4200 de 2 a 5 mg i.v. e ketamina 2 mg/kg.

b) Cirurgia da parede abdominal e dos membros inferiores (incluindo queimados).

Em 15 doentes a técnica adoptada consistiu na administração i.m. de uma mistura de RO-5.4200 na dose de 2 mg (exceto em 2 crianças em que empregamos 1 mg) e ketamina na dose de 8 mg/kg. Em outros 31 doentes as doses utilizadas foram respectivamente 2 mg e 5 mg/kg, o que, por vezes, foi insuficiente. A mistura RO-5.4200-ketamina foi administrada por via i.m. numa só vez. Só em 2 casos houve necessidade de uma dose adicional.

Quando foi necessário fazer entubação traqueal esta foi feita sob succinilcolina. Manifestou-se sempre uma certa intolerância ao tubo traqueal o que obrigou à administração complementar de N<sup>2</sup>O-2 e N<sup>2</sup>O-O<sub>2</sub>-Halotano. As operações demoraram entre 15 e 90 minutos.

### a — *Na indução.*

1 — Usando a via i.v. a perda de consciência é muito rápida (entre 50 a 120 segundos). Quando se utiliza a via i.m. a perda de consciência demora entre 2 a 5 minutos. Só em 2 casos a perda de consciência demorou mais tempo (13 e 22 min.).

2 — Perda de reflexos: o reflexo à dor desaparece antes do reflexo palpebral.

### b — *Durante a operação.*

1 — Só em 4 casos se observaram reações aos estímulos dolorosos, necessitando de terapêutica suplementar. Em 1 caso houve um discreto espasmo laríngeo.



2 — Em 2 casos houve fenômenos de vocalização persistentes que desapareceram com a administração de  $N^{\circ}O-O^{\circ}$ .

3 — Reação aos tubos traqueais: os doentes entubados reagem aos tubos, tornando-se necessária a administração de  $N^{\circ}O + O^{\circ} + Halotano$ .

4 — Relaxamento muscular: bom, em todos os casos, tanto quando a administração é i.v. como i.m.

5 — Houve 1 caso em que se registou uma intensa bradicardia corrigida com atropina.

*c — Depois das operações.*

às 6 horas

— Recuperação da consciência entre 1 a 4 horas após o fim das operações

— Sonolência em todos os casos.

— obstrução respiratória por queda da língua, num caso (no pós-operatório imediato).

— agitação, ao acordar, em 3 casos. Em 2 deles a agitação estava relacionada com a presença de diplopia.

às 24 horas

— sonolência em 10 casos.

— diplopia em 2 casos.

— cefaleias em 4 casos.

— náuseas em 2 casos.

— vômitos em 5 casos.

— sonhos e alucinações: nenhum caso. Só um doente referiu ter visto "luzes" ao acordar.

— 3 doentes apresentaram ao acordar fenômenos de vocalização acompanhados de alterações da mímica.

As variações da frequência do pulso e pressão arterial relacionados com a administração da mistura RO-5.4200 e ketamina e as respectivas correlações estão registados nas Tabelas V e VI.

### CONCLUSÕES

A associação do RO-5.4200 com ketamina é extremamente útil porque, ou pelo menos, reduz de modo muito significativo, certos efeitos colaterais desta última droga. Nenhum fármaco anteriormente experimentado (diazepam, droperidol, etc.) conseguiu este resultado tão satisfatoriamente. Tanto a hipertonia muscular como os efeitos psico-

TABELA V

CONTINGÊNCIA ENTRE VARIAÇÕES NA FREQUÊNCIA DO PULSO  
E DOSE DE KETAMINA I.M. EM ASSOCIAÇÃO COM RO 5-4200-2 mg

RO 5-4200 mg	Ketamina mg	FREQUÊNCIA DO PULSO				Sem altera- ções	Total
		Descida		Subida			
		<20	>20	<20	>20		
2	100 — 199	*	*	*	*	2	2
2	200 — 299	*	*	3	1	4	8
2	300 — 399	3	1	5	*	3	12
2	400 — 499	*	*	3	*	5	8
2	500 — 599	*	*	3	*	1	4
2	600 — 699	*	*	*	*	*	*
2	700 — 799	*	*	1	*	*	1
*	TOTAL	3	1	15	1	15	35

TABELA VI

CONTINGÊNCIA ENTRE VARIAÇÕES DA T.A. E A DOSE DE  
KETAMINA (MAIS 2 mg. DE RO 5-4200 I.M.)

RO 5-4200 mg	Ketamina mg	TENSÃO ARTERIAL				Sem altera- ções	Total
		Descida		Subida			
		<20	>20	<20	>20		
2	100 — 199	1	*	1	*	*	2
2	200 — 299	6	1	1	*	1	9
2	300 — 399	11	4	*	*	2	17
2	400 — 499	2	1	1	*	2	6
2	500 — 599	1	*	2	*	1	4
2	600 — 699	*	*	*	*	*	*
2	700 — 799	1	*	*	*	*	1
*	TOTAL	22	6	5	*z	6	39

miméticos (sonhos e alucinações) produzidos pela ketamina são anulados com o RO-5.4200.

Também os efeitos cardio-vasculares são muito atenuados. Particularmente os valores da pressão arterial sofrem muito menos alterações. Só em 5 casos observamos eleva-

ções da T.A. que contudo não excederam 20 mmHg; não registramos subidas da T.A. superiores aquele valor. Pelo contrário, houve descidas da T.A. em 71,8% dos doentes, sendo 56,4% inferiores a 20 mmHg e 15,4% superiores.

Esta constatação faz-nos pensar que a associação RO-5.4200 com a ketamina pode ser usada, sem riscos, em doentes hipertensos.

No entanto, ao lado destes fatos positivos da associação de RO-5.4200 com a ketamina há alguns aspectos negativos que devem ser mencionados.

- 1 — recuperação lenta dos doentes, com longos períodos de sonolência pós-operatória, traduzindo-se por falta de cooperação ativa.
- 2 — possibilidade de obstrução das vias aéreas devida a relaxamento muscular ou a queda da língua.
- 3 — depressão dos reflexos oro-faríngeos.

Na Tabela VII estão resumidos os aspectos positivos e negativos por nós verificados quando usamos o RO-5.4200 em associação com a ketamina.

TABELA VII

<b>ASSOCIAÇÃO RO 5-4200-KETAMINA</b>	
<b>Aspectos positivos</b>	<b>Aspectos negativos</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1 — Diminuição dos efeitos cárdio-vasculares da Ketamina.</li> <li>2 — Desaparecimento dos efeitos psicomiméticos da Ketamina (sonhos e alucinações).</li> <li>3 — Baixa incidência de cefaleias e vômitos.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 — Recuperação lenta dos doentes.</li> <li>2 — Possibilidade de depressão respiratória.</li> <li>3 — Depressão dos reflexos orofaríngeos.</li> </ol>

### SUMMARY

#### ON THE USE OF FLUNITRAZEPAN (RO 5.4200) IN ANESTHESIA

Induction of anesthesia with intravenous flunitrazepan was studied in 196 patients. The following data were recorded: patients weight and age, initial dose, time for induction, and changes in pulse and blood pressure.

A statistical analysis of the results and Pearson coefficient of correlation of the different variables was obtained.

There was a significant correlation between:

- a) IV dose and weight of the patient (positive)
- b) A negative correlation between time for induction and age patients.

Flunitrazepam was also associated with ketamine to reduce its side effects. Muscular hypertonus and the psychotomimetic effects (hallucinations) induced by ketamine were abolished, while the cardiovascular effects were lessened.

### REFERÊNCIAS

1. Soares E I, Costa M H, Massa L, Costa S & Tavares R — Flunitrazepam (RO 5-4200) como agente de induccion anestésica. *Revista Espanhola Anest Rean* 21:489, 1974.
2. De Castro J — Atar-Analgesia with RO 5-4200, Pancuronium and Ketamine. *Proc Fifth World Cong Anaesthes Kyoto. Symposium n.º 4, 1972.*
3. De Castro J — Atar-Analgesia with RO 5-4200, Pancuronium and Fentanyl. *Proc Fifth World Cong Anaesthes Kyoto. Symposium n.º 4, 1972.*



### REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

*Dispomos de alguns números atrasados da revista, conforme relação abaixo, que podem ser adquiridas ao preço de Cr\$ 20,00 o exemplar na Secretaria da Sociedade Brasileira de Anestesiologia — Rua Alfredo Gomes, 36 — Botafogo — Rio de Janeiro.*

Anos	Nºs.	Anos	Nºs.
1956	1 - 2	1968	1 - 2 - 3 - 4
1957	1 - 2 - 3	1969	1 - 3
1958	2	1970	3 - 4
1959	2 - 3	1971	1 3 - 4
1960	3	1972	1 - 2 - 3 - 4
1962	1 - 2 - 3	1973	2 - 3 - 4
1963	3	1974	1 - 2 - 3 - 4
1965	1 3 - 4		
1966	3		SUPLEMENTOS NS. 2 e 3