

**RO 5-4200 (º) — EMPREGO EM INDUÇÃO ANESTÉSICA (\*)**

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

**DR. DANILO FREIRE DUARTE (\*\*\*)**

**DR. NEWTON GESSER (\*\*\*\*)**

**DR. SAUL LINHARES (\*\*\*\*)**

*Um novo benzodiazepínico, o Ro 5-4200, foi estudado como agente de indução anestésica, em 43 pacientes de ambos os sexos com idades variáveis entre 15 e 79 anos.*

*A substância foi injetada por via venosa, nos doses de 2 a 4 mg, tendo sido analisados os seguintes parâmetros: período de latência, alteração da pressão arteriol, frequência do pulso e da respiração, abolição dos reflexos palpebral e corneoconjuntival e abolição da dor.*

*Conclue-se que a substância é um potente hipnótico quando administrado na forma descrita, que não modifica, significativamente, os parâmetros circulatórios e que não apresenta parafeitos importantes, podendo ser utilizada na indução da anestesia, principalmente quando houver contraindicação ao emprego de barbitúricos.*

Os benzodiazepínicos são representados pelo clordiazepóxido, diazepam, oxazepam e nitrazepam.

A farmacodinâmica dos dois primeiros, em especial do diazepam, comparada à de outros tranqüilizantes, foi estudada por Randall e col (12) que demonstraram apresentarem propriedades ansiolíticas, miorrelaxantes e anticonvulsivantes. Dos benzodiazepínicos estudados, apenas o clordiazepóxido apresentou discretas propriedades antieméticas e nenhum deles modificou as respostas adrenérgicas, colinérgicas e a

(\*) Trabalho realizado no Hospital Gov. Celso Ramos.

(\*\*) Chefe do Serviço de Anestesia do Hosp. Gov. Celso Ramos.

(\*\*\*) Professor Adjunto da Universidade Federal de Santa Catarina. Chefe da Divisão de Anestesia e Reanimação da Fundação Hospitalar de Santa Catarina.

(\*\*\*\*) Médicos do Serviço de Anestesia do Hosp. Gov. Celso Ramos.

(º) Ro 5-4200 — substância em estudo fornecida gentilmente por Produtos ROCHE Químicos e Farmacêuticos S.A.

AP 2144

resposta pressora à oclusão de carótidas. Os efeitos colaterais sobre a circulação e a respiração foram insignificantes e a toxicidade sistêmica, aguda e crônica, extremamente baixas.

Na década de 60, os benzodiazepínicos passaram a ser usados, clinicamente, em várias especialidades médicas, inclusive Anestesiologia, com finalidades diversas. O clordiazepóxido foi administrado, com sucesso, como pré-anestésica, por via oral e intramuscular (2,14,1). O diazepam, surgido posteriormente, despertou maior interesse nos anesthesiologistas, sendo empregado também como medicação pré-anestésica (3,5,9,15), agente complementar no curso de anestésias condutivas, agente de indução em anestesia geral, com vantagens indiscutíveis (4,6,8,18), agente único ou adjuvante em procedimentos endoscópicos (7,13), agente único em cardioversão (17) e medicação de controle a reações psíquicas pós-operatórias (10).

Recentemente, um novo benzodiazepínico, o Ro 5-4200 foi estudado, em caráter experimental, sendo constatado que, à semelhança dos demais, também apresentava propriedades ansiolíticas, miorelaxantes e anticonvulsivantes, a par de efeito hipnótico importante. Foi utilizado, em clínica, no tratamento da insônia (11) e como medicação pré-anestésica e agente de indução por Vega (16).

A finalidade do presente trabalho é avaliar, clinicamente, a eficácia do Ro 5-4200 na indução da anestesia.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Realizamos as nossas observações em 43 pacientes, 20 do sexo masculino e 23 do sexo feminino, com idades variáveis entre 15 e 79 anos. Destes pacientes, 38 foram classificados em estado físico I e 5 em estado físico II por apresentarem asma brônquica, icterícia, hiperresplenismo, patologia pulmonar crônica e arritmia supraventricular.

Na noite precedente à cirurgia foi administrado, por via oral, diazepam 10 mg, diazepam 5 mg e nitrazepam 5 mg, respectivamente a 17, 5 e 19 pacientes. Os 2 restantes não receberam nenhuma medicação. A medicação pré-anestésica administrada 1 hora antes da cirurgia, por via intramuscular, e os resultados obtidos, estão relacionados na Tabela I. Utilizamos os seguintes critérios para classificação dos resultados: 1) Bom — paciente calmo, cooperando, com pulso, pressão arterial e respiração com valores similares aos obtidos na véspera da cirurgia; 2) Regular — paciente tenso, sem alteração dos sinais vitais ou paciente aparentemente calmo porém com alteração significativa de, pelo menos, dois dos

parâmetros citados no item anterior; 3) Insuficiente — paciente agitado, ou muito amedrontado, com ou sem alteração dos sinais vitais.

TABELA I  
Ro 5-4200 — MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA

MEDICAÇÃO		Número de pacientes	RESULTADOS		
			Bom	Regular	Insuficiente
Diazepam Atropina	10 mg 0,5 mg	23	18	4	1
Diazepam Atropina	5 mg 0,5 mg	3	—	2	1
Meperidina Atropina	50 mg 0,5 mg	12	8	3	1
Meperidina Prometazina Atropina	50 mg 25 mg 0,5 mg	4	3	1	—
Atropina	0,5 mg	1	—	—	1
TOTAL		43	29	10	4

Deve ser esclarecido que, em nenhum caso, a medicação pré-anestésica foi julgada excessiva.

Após canulação de uma veia do antebraço ou dorso da mão e instalação de soro glicosado a 5% eram registrados os valores do pulso, respiração e pressão arterial tomada pelo método auscultatório.

Procedia-se, então, a indução da anestesia injetando-se, por via venosa, Ro 5-4200, numa velocidade de 1 mg cada 10 segundos, excessão feita a dois casos em que a injeção de 3 mg foi completada em 15 segundos. Administramos 2 mg em 10 pacientes, 3 mg em 27 pacientes e 4 mg em 6 pacientes.

Procuramos observar os seguintes parâmetros:

I — Período de latência, assim compreendido como o tempo decorrido entre o término da injeção e o momento em que o paciente fechava os olhos e deixava de responder as solicitações verbais.

II — Alterações dos sinais vitais (pulso, respiração, pressão arterial) registrados tão logo o paciente adormecia e antes da administração de qualquer outro medicamento e da realização de qualquer manobra.

III — Abolição do reflexo palpebral e corneconjuntival.

IV — Abolição da dor pesquisada com picada de agulha no membro superior.

Procuramos ainda analisar eventuais complicações ocorridas no pré-operatório ou no pós-operatório imediato. Os pacientes estudados foram submetidos a diversos tipos de cirurgia, intratorácica, cardiovascular e obstétrica, cuja duração oscilou entre 20 minutos e 6 horas e 15 minutos.

Na Tabela II apresentamos os agentes utilizados na manutenção da anestesia.

TABELA II

Halotano .....	21 casos
Metoxifluorano .....	19 casos
Éter .....	2 casos
N <sub>2</sub> O / Inoval .....	1 caso

## RESULTADOS E COMENTARIOS

Todos os pacientes, com excessão de 2, dormiram após a administração de Ro 5-4200, com um período de latência média de 62 segundos e um desvio padrão de 7 segundos. Merece ser esclarecido que somente 3 pacientes adormeceram durante a administração do fármaco. Assim, a indução ao sono não é tão rápida quanto à observada quando se administra barbitúrico de ação ultracurta, por via venosa, nas doses habitualmente utilizadas em anestesiologia. Os dois casos que constituíram as exceções eram representados por um paciente de 16 anos portador de colesteatoma do ouvido médio, a ser submetido a uma mastoidectomia e por um paciente de 23 anos a ser submetido a uma amidalectomia. Em ambos o resultado da medicação pré-anestésica foi classificado como "bom", a indução foi tentada com 3 mg do benzodiazepínico em estudo e foi complementada, sem problema, com 100 mg de tiopental sódico.

O reflexo palpebral foi abolido em 6 pacientes e o reflexo corneconjuntival em apenas 1 paciente. Curiosamente, constatamos o desaparecimento de manifestação de dor, pesquisada, pelo método já assinalado, em 7 pacientes. Destes, somente em 3 havia simultaneamente a abolição do reflexo palpebral, 1 dos quais era o único que apresentava também abolição do reflexo corneconjuntival. Procurando estabelecer algumas correlações nestes casos, verificamos que o único paciente onde foi constatado, simultaneamente, abolição dos re-

flexos pesquisados e desaparecimento da reação à dor, era o mais idoso do grupo, com 19 anos e havia sido classificado em estado físico II por apresentar hiperesplenismo, devendo ser submetido a uma esplenectomia. A dose utilizada para indução foi de 2 mg. Os demais pacientes receberam doses de 3 e 4 mg e não nos foi possível estabelecer correlações significativas.

Os parâmetros cardiocirculatórios e respiratório, que nos propusemos analisar, estão sumarizados na Tabela II. A média das pressões arteriais sistólicas e a média das frequências do pulso foram menores após a injeção do Ro 5-4200. Contudo, as diferenças não foram estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ). A frequência respiratória, ao contrário, manifestou tendência a elevar-se sem que se possa, dentro do mesmo critério, atribuir significação estatística. Deve ser salientado, todavia, que 2 pacientes entraram em apnéia logo após a administração do fármaco e foram incluídos na listagem como frequência respiratória zero. Se nós tivéssemos excluído estes 2 casos, a tendência para o aumento da frequência respiratória teria sido, indubitavelmente, maior. Nos 2 casos citados, a dose de indução foi 3 mg. No entanto, 1 dos pacientes pesava apenas 35 kg e foi classificado como estado físico II, por apresentar icterícia conseqüente à obstrução das vias biliares. No outro, por falha técnica, a injeção foi do benzodiazepínico foi muito rápida, tendo sido completada a sua administração em 15 segundos.

As complicações que pudemos observar estão agrupadas na Tabela III.

TABELA III

	Antes	D P (*)	Depois	D P
Pressão Arterial Sistólica	12.6	1.7	11.8	1.3
Frequência do Pulso	91.7	22.6	86.5	53.2
Frequência Respiratória	19.2	4.1	20.3	4.4

(\*) = Desvio Padrão

A reação local constou de eritema na área da injeção, acompanhando o trajeto do vaso, que não perdurou no pós-operatório. A depressão respiratória ocorreu em 1 paciente submetido a safenectomia, com duração de 4 horas tendo, como anestésico principal, o metoxifluorano devendo, no entanto, ser enfatizada a associação de inoval. Este paciente somente se tornou lúcido 110 minutos após o término da anestesia. Assim, torna-se difícil responsabilizar a substância em estudo pela depressão respiratória assinalada. O mesmo pode

ser dito em relação aos 2 casos de agitação psico-motora, pois sabemos que várias causas podem desencadeá-la.

TABELA IV  
COMPLICAÇÕES

Reação Local .....	2
Erupção Escarlatiniforme .....	5
Soluços .....	3
Depressão Respiratória no P.O. Imediato .....	1
Agitação Psicomotora no P.O. Imediato .....	2

Nos primeiros casos da série administramos, para promover as condições necessárias à entubação orotraqueal, succinilcolina na dose de 1 mg/kg, habitualmente utilizada em nosso serviço. Observamos fasciculações musculares muito intensas e resolvemos, porisso, administrar somente 2/3 da dose habitual. Com essa medida diminuíram as fasciculações e obtivemos um excelente relaxamento das estruturas glóticas.

#### CONCLUSÕES

O Ro 5-4200 é uma substância com potente efeito hipnótico, quando administrado por via venosa, nas doses de 2 a 4 mg.

Nestas doses não causa alteração significativa da pressão arterial e da frequência do pulso, constatando-se uma tendência para elevar a frequência respiratória. Quando injetado muito rapidamente pode causar apnéia.

A frequência de para-efeitos que possam ser imputados ao fármaco é pequena e estes são destituídos de gravidade.

Face ao exposto e levando em conta, sobretudo, a estabilidade dos parâmetros circulatórios, o Ro 5-200 pode ser utilizado para indução da anestesia, principalmente quando houver contraindicação absoluta ou relativa ao emprego de barbitúricos.

Outros estudos devem ser realizados, visando ampliar nossa experiência, avaliar a possibilidade deste benzodiazepínico para outras indicações no campo da anestesiologia e analisar a eventual interação do Ro 5-4200 com outras substâncias como, por exemplo, a succinilcolina.

#### SUMMARY

##### Ro 5-4200 IN INTRAVENOUS INDUCTION OF ANESTHESIA

Ro 5-4200, a new benzodiazepine derivative, was used in 43 patients as an induction agent of anesthesia.

The drug was slowly administered by intravenous route in doses of 2, 3 and 4 mg..

The authors concluded that Ro 5-4200 is a potent hypnotic agent when injected in the way, described with a remarkable absence of cardiovascular or other side effects.

It was also concluded that it can be used as an intravenous inductions agent, especially when there is some contraindication to the use of thiobarbiturates.

### REFERÊNCIAS

1. Bouchard I, Tanguay F, Breault Y — Le chlórdiazepoxide comme agent preanesthésique. *Canad Anaesth Soc J*, 13, 1966.
2. Brandt A L, Lui S C J, Briggs B D — Trial of chlórdiazepoxide as a pre-anesthetic medication. *Anesth and Analg*, 41:557, 1962.
3. Brandt A L, Oakes F D — Preanesthesia medication doubleblind study of a new drug, Diazepam. *Anesth and Analg*, 44:125, 1965.
4. Brown S S, Dundee J W — Clinical studies of induction agents XXV: diazepam. *Brit J Anaesth*, 40:108, 1968.
5. Cormier A, Goyette M, Kéeri-Szántó M, Rheault J — A comparison of the action of meperidine and diazepam in anaesthetic premedication. *Can Anaes Soc J*, 13:368, 1966.
6. Dechene J, Desrosiers R — Diazepam in pulmonary surgery. *Canad Anaesth Soc J*, 16:162, 1969.
7. Emmett J A J — The use of intravenous diazepam (valium) as a sedative and relaxant in urological endoscopic procedures. *Canad Anaesth Soc J*, 17:242, 1970.
8. Fox G S, Wynands J E, Bhambhani M — A clinical comparison of diazepam and thiopentone as induction agents to general anaesthesia. *Canad Anaesth Soc J*, 15:281, 1968.
9. Gonçalves B, Maia J C, Santos C B — Uso de um benzodiazepínico (valium) como medicação pré-anestésica. *Rev Bras Anest*, 16:458, 1966.
10. McClish A, Andrew D, Tetreault L — Intravenous diazepam for psychiatric reaction following open-heart surgery. *Canad Anaesth Soc J*, 15:63, 1968.
11. Monti J M, Trenchi H M, Morales F — Acciones de un derivado benzodiazepínico el Ro 5-4200, sobre el E E G y el ciclo de sueño en pacientes com insomnio. XIV Congresso Latino-Americano de Neurologia, Punta del Leste, marzo, 1971.
12. Randall L O, Heise G A, Schallek W, Bagdon R E, Banziger R, Boris A, Moe R A, Abrams W B — Pharmacological and clinical studies on Valium, a new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class. *Curr Ther Res*, 3:405, 1961.
13. Ticktin H E, Trujillo N P — Evaluation of diazepam for pre-endoscopy medication. *Amer J Digest Dis*, 10:979, 1965.
14. Tornetta F J — Clinical evaluation of injectable librium in preanesthetic medication. *Anesth and Analg*, 42:463, 1963.
15. Tornetta F J — Diazepam as preanesthetic medication. *Anesth and Analg*, 44:449, 1965.
16. Vega D E — Nuevo derivado benzodiazepínico — su utilizacion como agente inductor del sueño anestésico. Comunicação apresentada na Sociedade de Anestesiologia do Uruguai em Setembro de 1971.
17. Vince L N, Wyant G M, Lopez J F — Diazepam in cardioversion. *Canad Anaesth Soc J*, 18:166, 1971.
18. Wyant G M, Studney L J — A study of Diazepam (valium) for induction of anaesthesia. *Canad Anaesth Soc J*, 17:166, 1970.