

Efeitos do propofol na resposta contrátil do miocárdio à dopamina e dobutamina: estudo experimental em corações isolados de ratos

José Carlos Dorsa PONTES*, Carlos Geraldo Sobral MEDEIROS**, Otoni M. GOMES**

RBCCV 44205-323

Pontes J C D, Medeiros C G S, Gomes O M - Efeitos do propofol na resposta contrátil do miocárdio à dopamina e dobutamina: estudo experimental em corações isolados de ratos. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1996; 11 (4): 292-8.

RESUMO: Objetivo: Estudo experimental das ações farmacodinâmicas do propofol e sua interação com a dopamina e dobutamina em corações isolados de ratos.

Método: Foram estudadas as variações da contratilidade miocárdica (dT/dt), em 30 corações isolados de ratos. Em todos os animais, após anestesia por inalação de éter, os corações foram excisados e perfundidos em sistema de Langendorff com solução de Krebs - Hensleit enriquecida com 95% O₂ e 5% CO₂ (pressão de 90 cm de H₂O, temperatura constante de 37,0°C ± 0,5°C). Foram estudados 30 animais divididos em: **Grupo I (controle)** - 10 corações perfundidos durante 11 minutos com solução de Krebs - Hensleit; **Grupo II (dopamina-propofol-dopamina)** - 10 corações onde foram administrados dopamina (50 mcg/ml) e analisados os resultados nos 1º, 3º e 5º minutos e, posteriormente, propofol, (25 mcg/ml) infundindo-se 1 minuto após, dopamina (50 mcg/ml) e analisando-se os 1º, 3º e 5º minutos. **Grupo III (dobutamina-propofol-dobutamina)** - diferiu do **Grupo II** pela substituição da dopamina por dobutamina (50 mcg/ml).

Resultados: No **Grupo I** observou-se que a dT/dt variou de 39,57 ± 3,97 (g.seg⁻¹) a 39,37 ± 3,44 (g.seg⁻¹) (p>0,05) no período estudado. No **Grupo II** observou-se que, após a administração de propofol e dopamina, a dT/dt em (g.seg⁻¹) apresentou queda de 17,61% (p<0,05) no 1º minuto; 8,37% (p<0,05) no 3º minuto e 10,84% (p<0,05) no 5º minuto, comparado à injeção isolada da dopamina. No **Grupo III** observou-se que, após a administração de propofol e dobutamina a dT/dt em (g.seg⁻¹) sofreu acréscimo de 6,16% (p>0,05) no 1º minuto; 3,62% (p>0,05) no 3º minuto e 3,08% (p>0,05) no 5º minuto, comparado à injeção isolada da dobutamina.

Conclusão: O propofol (25 mcg/ml) não alterou a resposta contrátil do miocárdio à dobutamina (50 mcg/ml); no entanto, inibiu a resposta esperada pela ação da dopamina (50 mcg/ml) na contratilidade miocárdica.

DESCRITORES: Contração miocárdica, efeitos de drogas. Propofol, farmacologia. Dopamina, farmacologia. Dobutamina, farmacologia. Ratos, estudos experimentais.

Trabalho realizado no Centro de Pesquisas Experimentais do Serviço do Coração H.S.F.A. Belo Horizonte, MG, Brasil e no Laboratório de Cirurgia Cardiovascular Experimental da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular do Departamento de Clínica Cirúrgica da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, MS, Brasil.

Apresentado ao 23º Congresso Nacional de Cirurgia Cardíaca. Recife, PE, 20 a 23 de março, 1996.

* Do departamento de Clínica Cirúrgica da Universidade de Mato Grosso do Sul.

** Do Serviço do Coração H.S.F.A. - Belo Horizonte.

Endereço para correspondência: José Carlos Dorsa V. Pontes. Rua Sergipe 73, Vila Célia. Campo Grande - MS, Brasil. CEP: 79020-161.

INTRODUÇÃO

Com o desenvolvimento da técnica cirúrgica e o maior conhecimento da anatomia e da fisiopatologia, a cirurgia cardíaca, como proposta terapêutica, passou a abordar e tratar lesões cardíacas cada vez mais complexas.

Para que se atingissem resultados progressivamente melhores, houve necessidade de se otimizar a técnica operatória, o procedimento anestésico e o controle pós-operatório.

No tocante à anestesia, várias substâncias vêm sendo usadas. Observa-se, contudo, que essas drogas podem determinar graus variados de depressão miocárdica. O propofol é um anestésico não barbitúrico, derivado fenólico (2,6 - disopropil Fenol), altamente lipofílico e insolúvel em água. Tem conquistado espaço dentro do arsenal de drogas usadas em anestesia para cirurgia cardíaca. Possui meia vida curta, rápida distribuição e eliminação com elevada depuração plasmática (1-4).

Vários autores (5-8) fazem referências ao propofol como determinante de diminuição da contratilidade miocárdica podendo desencadear desequilíbrio hemodinâmico em pacientes com afecções cardiovasculares graves.

COATES et al. (9), CLAEYS et al. (10), GAUSS et al. (11) relataram, no homem, após injeções únicas do propofol, na dose de 2,0 mg/kg, importantes alterações hemodinâmicas com diminuição do inotropismo do miocárdio, da resistência vascular sistêmica, das pré e pós cargas, além de hipotensões arteriais de leve a moderada intensidade.

BRUSSEL et al. (5), WOUTERS et al. (12), PUTTICK et al. (13), GOODCHILD & SERRAO (14) demonstraram que o efeito depressor do miocárdio com uso do propofol é dose dependente.

NASCIMENTO et al. (15), em estudo experimental em cães, obtiveram maior estabilidade hemodinâmica com infusão contínua e baixas doses desse medicamento.

MEDEIROS (16), em corações isolados de ratos, em preparação de Langerdorff utilizando propofol 25 mcg/ml e 50 mcg/ml, concluiu que tal droga determinou depressão na contratilidade miocárdica em ambas situações.

O suporte inotrópico tem sido freqüente em cirurgia cardíaca, em função do estresse das intervenções, da gravidade das lesões abordadas, da reserva miocárdica e até mesmo em função da depressão da contratilidade miocárdica determinada por outras drogas utilizadas na anestesia.

COETZEE et al. (17), BRUSSEL et al. (5) e RIOU et al. (18) demonstraram diminuição da contratilidade

miocárdica induzida pelo propofol em experimentação animal fazendo alusão ao fato do propofol diminuir o influxo de cálcio no miócito.

DI FLÓRIO (19) levantou a hipótese do propofol bloquear o receptor dopaminérgico (D2). Essa hipótese tem sido suportada por relatos de crises oculogíricas (2, 20) e elevados níveis de prolactina após anestesia com propofol (21).

Uma vez que os agentes inotrópicos dopamina e dobutamina agem aumentando o influxo de cálcio no miócito e considerando que a ação depressora da contratilidade miocárdica determinada pelo propofol ainda é motivo de indagações a cerca do bloqueio de receptores e diminuição de influxo de cálcio na célula miocárdica, aventa-se a possibilidade do propofol modificar a resposta cardíaca aos inotrópicos.

Face ao exposto e considerando a escassez de publicações a respeito de interações de inotrópicos e propofol, a presente investigação se propõe a analisar a resposta contrátil do miocárdio em corações isolados de ratos tratados com dopamina e dobutamina, concomitantemente à ação desta droga.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 30 ratos albinos, raça Wistar, provenientes do Biotério do Serviço do Coração do Hospital São Francisco de Assis/C.M.C./S.S.V.P. distribuídos nos seguintes grupos:

Grupo I - (Controle)

Dez corações, mantidos em perfusão com solução padrão (Krebs-Hensleit) durante 11 minutos a partir da obtenção dos registros de controle, ou seja 15 minutos após acoplamento do coração isolado ao sistema de perfusão, sendo os parâmetros registrados no 1º, 3º, 5º e 11º minutos.

Grupo II - (Dopamina-Propofol-Dopamina)

Dez corações submetidos a perfusão com solução padrão durante 15 minutos. Após obtenção dos registros controles, foram infundidos 50 microgramas de dopamina no circuito de perfusão coronariana. Analisaram-se os 1º, 3º e 5º minutos. Proce- deu-se à administração de 25 microgramas de propofol. Um minuto após, foram administrados 50 microgramas de dopamina, observando-se os 1º, 3º e 5º minutos seguintes.

Grupo III - (Dobutamina-Propofol-Dobutamina)

Dez corações submetidos à perfusão com solução padrão durante 15 minutos. Após obtenção dos registros controles, foram infundidos 50 microgramas de dobutamina no circuito de perfusão coronariana. Analisaram-se os 1º, 3º e 5º minutos. Pro-

cedeu-se à administração de 25 microgramas de propofol. Um minuto após, administraram-se 50 microgramas de dobutamina, observando-se os 1º, 3º e 5º minutos seguintes.

Os animais foram anestesiados por inalação de éter sulfúrico em campânula fechada. Realizou-se toracotomia ampla, com ressecção do plastrão esternocostal para exposição do coração e grandes vasos. Após administração de 500 unidades de heparina sódica, por punção direta da veia cava inferior, a aorta ascendente foi canulada. O ventrículo esquerdo foi drenado através de cânula multifenestrada introduzida pelo átrio esquerdo e exteriorizada pelo seu ápice, evitando-se lesão de artérias coronárias principais.

Os corações suspensos pelas cânulas de perfusão aórtica, após terem sido excisados, foram, então, unidos ao sistema de perfusão coronariana.

Empregou-se o método de LANGENDORFF (22), com perfusato de solução de KREBS & HENSLEIT (23), gaseificada com 95% de O₂ e 5% CO₂ obtendo-se pH de 7,35 ± 0,05 (solução padrão). A pressão de perfusão foi mantida em 90 cm de H₂O e a temperatura em 37°C ± 0,5°C, utilizando-se unidade de aquecimento contendo módulo descartável (Flumen Produtos Médicos Ltda.).

Após perfusão durante 15 minutos para estabilização da atividade cardíaca, os corações foram acoplados ao sistema de registro de contratilidade miocárdica.

Para estudo da contratilidade miocárdica, empregou-se um transdutor de força modelo Grass (force displacement transducer model FT 03 - Grass Instrument Company), acoplado ao ápice do coração

por sistema de roldana com microrrolamento, aperfeiçoamento técnico (24), modificado por PITCHON (25).

Os registros de Tensão (T), Frequência Cardíaca (bpm) e Temperatura foram processados por biomotor (Bese - Bioengenharia DH073) e impresso, para análise e estudo comparativo.

Foram estudadas as variações das Derivadas Tensão/Tempo (dT/dt) referidas em gramas segundo⁻¹.

RESULTADOS

Os seguintes resultados foram obtidos nos diferentes grupos estudados:

A Tabela 1 demonstra as variações da Dt/dt (g.sec⁻¹) do **Grupo I (controle)**. Houve queda de 2,52% no 5º minuto e 0,51% no 11º minuto, não sendo estas variações estatisticamente significativas.

A Tabela 2 demonstra as variações da dT/dt (g. seg⁻¹) do **Grupo II (dopamina-propofol-dopamina)** onde foram comparados os 1º, 3º e 5º minutos do uso isolado da dopamina com os 1º, 3º e 5º minutos do uso da dopamina pós propofol. Verificou-se queda da dT/dt em (g.sec⁻¹): de 56,83 ± 9,73 para 49,99 ± 8,49 (p<0,05) no 1º minuto; de 51,83 ± 8,44 para 48,58 ± 8,37 (p<0,05) no 3º minuto e de 40,66 ± 8,54 para 36,49 ± 8,90 (p<0,05) no 5º minuto.

A Tabela 3 demonstra as variações da dT/dt (g.sec⁻¹) do **Grupo III (dobutamina-propofol-dobutamina)** onde foram comparados os 1º, 3º e 5º minutos do uso isolado da dobutamina com os 1º, 3º e 5º minutos do uso da dobutamina pós propofol. Verificou-se que houve acréscimo na dT/dt em (g.sec⁻¹): de 38,49 ± 6,17 para 56,00 ± 11,79 (p>0,05) no 1º

TABELA 1
GRUPO I (controle): VARIAÇÃO DA dT/dt (g.sec⁻¹)

OBS Nº	CONTROLE	PERÍODO			
		1	3	5	11 MIN
1	42,50	42,50	42,50	41,25	41,25
2	41,25	41,25	41,25	40,00	40,00
3	42,50	42,50	42,50	40,00	40,00
4	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00
5	42,00	42,00	42,00	41,25	42,50
6	40,00	40,00	40,00	42,50	41,25
7	37,50	37,50	37,50	37,50	40,00
8	40,00	40,00	40,00	40,00	38,75
9	37,50	37,50	37,50	37,50	40,00
10	32,50	32,50	32,50	30,00	30,00
MÉDIA	39,57	39,57	39,57	39,00	39,37
D.P.	3,07	3,07	3,07	3,52	3,44
p	0,12	0,12	0,12	0,12	0,19

TABELA 2
GRUPO II (dopamina-propofol-dopamina): VARIAÇÃO DA dT/dt - (g.seg⁻¹)

OBS Nº	CONTROLE	PERÍODO			PERÍODO			5 MIN
		1	3	5	1	1	3	
		DOPAMINA			DOPAMINA			
1	33,33	55,00	55,00	45,00	33,33	36,66	42,50	26,66
2	32,5	51,66	43,33	33,33	30,00	51,66	43,33	30,00
3	30,00	40,00	40,00	30,00	25,00	40,00	36,66	26,66
4	25,00	43,33	40,00	33,33	22,50	40,00	36,66	30,00
5	37,50	56,66	56,66	50,00	32,50	60,00	55,00	43,33
6	50,00	70,00	50,00	30,00	28,33	60,00	55,00	33,33
7	53,33	60,00	53,33	53,33	32,50	50,00	50,00	50,00
8	40,00	60,00	65,00	40,00	33,33	55,00	60,00	50,00
9	40,00	65,00	55,00	45,00	17,50	50,00	50,00	35,00
10	46,66	66,66	60,00	46,66	33,33	56,66	56,66	40,00
MÉDIA	38,83	56,83	51,83	40,66	28,83	49,99	48,58	36,49
D.P.	9,07	9,73	8,44	8,54	5,50	8,49	8,37	8,90
P		0,0065	0,02	0,05	0,0007	0,0065	0,02	0,05

minuto; de 53,66 ± 9,98 para 55,00 ± 11,36 (p>0,05) no 3º minuto e de 52,08 ± 8,72 para 53,25 ± 12,75 (p>0,05) no 5º minuto.

A Tabela 4 e o Gráfico 1 apresentam os resultados das variações percentuais médias da dT/dt de cada grupo estudado, verificando-se que, no grupo controle, não ocorreram alterações estatisticamente significativas nos períodos estudados.

As variações percentuais médias da dT/dt no uso isolado da dopamina comparada ao uso da dopamina após administração do propofol sofreram queda estatisticamente significativa em todos os momentos estudados.

As variações médias da dT/dt no uso isolado da dobutamina comparada com sua injeção após administração do propofol não sofreram variações estatisticamente significativa.

GRÁFICO 1
VARIAÇÃO PORCENTUAL MÉDIA DA dT/dt NOS GRUPOS ESTUDADOS

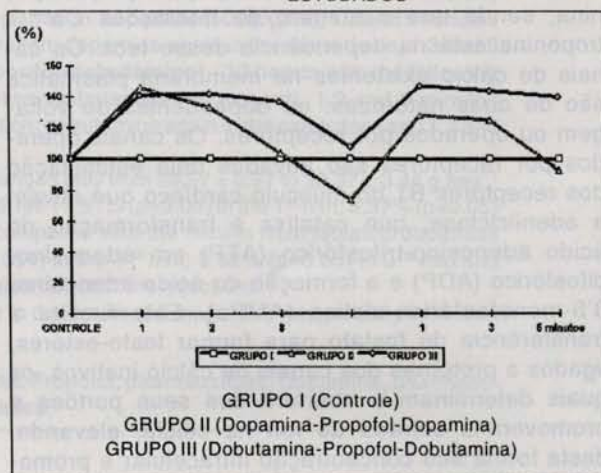


TABELA 3
GRUPO III (DOBUTAMINA-PROPOFOL-DOBUTAMINA): VARIAÇÃO DA dT/dt-(g.seg⁻¹)

OBS Nº	controle	PERÍODO			PERÍODO			5 min
		1	3	5	1	1	3	
		DOBUTAMINA			DOBUTAMINA			
1	45,00	65,00	65,00	55,00	40,00	60,00	50,00	45,00
2	33,33	57,50	55,00	45,00	35,00	45,00	40,00	37,5
3	36,66	57,50	57,50	57,50	55,00	57,50	57,50	55,00
4	40,00	56,66	53,33	53,33	53,33	70,00	70,00	70,00
5	43,33	70,00	70,00	70,00	53,33	75,00	75,00	75,00
6	36,66	40,00	52,50	52,50	40,00	60,00	55,00	55,00
7	26,60	40,00	40,00	37,50	33,33	40,00	45,00	40,00
8	43,33	50,00	50,00	50,00	33,33	45,00	50,00	50,00
9	36,66	55,00	55,00	55,00	46,66	62,50	62,50	62,50
10	38,33	45,00	45,00	45,00	28,33	45,00	45,00	42,50
MÉDIA	38,49	53,66	54,33	52,08	41,33	56,00	55,00	53,25
D.P.	6,17	9,98	8,72	8,73	9,66	11,79	11,36	12,75
p		0,22	0,41	0,32	0,0003	0,22	0,41	0,32

TABELA 4
VARIÇÕES PORCENTUAIS MÉDIAS DA dT/dt NOS GRUPOS ESTUDADOS

GRUPO	PERÍODO						
	CONTROLE	1	3	5	1	3	5 min
I	100	100 (p=0,1)	100 (p=0,1)	100 (p=0,1)	100 (p=0,1)	100 (p=0,1)	100 (p=0,1)
II	100	146 (p=0,006)	133 (p=0,02)	104 (p=0,05)	74 (p=0,0007)	128 (p=0,0006)	93 (p=0,05)
III	100	141 (p=0,2)	142 (p=0,4)	137 (p=0,6)	108 (p=0,0003)	147 (p=0,2)	140 (p=0,6)

Nível de significância: $p < 0,05$

Os valores de "p" nos grupos II e III referem-se às análises estatísticas das variações ocorridas entre os momentos do uso isolado dos inotrópicos pareados aos momentos das interações entre inotrópicos e propofol.

COMENTÁRIOS

Durante a contração do miócito e o acoplamento eletromecânico, a elevação do teor de cálcio livre no sarcômero promove a sua interação com a troponina, sendo que o número de interações Ca^{++} -troponina está na dependência desse teor. Os canais de cálcio existentes na membrana plasmática são de duas naturezas: ou dependentes de voltagem ou operados por receptores. Os canais operados por receptores são ativados pela estimulação dos receptores B1 do músculo cardíaco que ativam a adenilciclase, que catalisa a transformação do ácido adenosino-trifosfórico (ATP) em adenosinodifosfórico (ADP) e a formação do ácido adenosino-3'5-monofosfórico-cíclico (AMPc). Este facilita a transferência do fosfato para formar fosfo-ésteres, ligados a proteínas dos canais de cálcio inativos, os quais determinam a abertura dos seus portões e promovem a entrada do íon na célula, elevando, desta forma sua concentração intracelular e promovendo aumento de força contrátil.

Dessa maneira exercem efeito inotópico atuando como antagonistas beta-adrenérgicos: a dopamina (precursor metabólico imediato da adrenalina e noradrenalina) e a dobutamina (sintética, semelhante quimicamente à dopamina, possuindo um substituto aromático volumoso no grupo amina).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram submetidos a estudo estatístico, aplicando-se o Teste T de Student para comparações pareadas (26), sendo estabelecido o nível de significância em 0,05. Foi utilizado o software Excel 4.0, da Microsoft do Departamento de Computação e Estatística do Centro de Ciências Exatas e Tecnologia da FUFMS.

Os efeitos cardiovasculares do propofol foram

estudados por diversos autores (9, 27, 28), onde observaram decréscimo estatisticamente significativo de 30% da pressão sistólica, aproximadamente. Concluíram que ocorre decréscimo da pressão arterial em função da queda da resistência vascular sistêmica e não em função da queda do débito cardíaco.

Outros autores (29-31), analisando pacientes com boa função ventricular anestesiados com propofol e submetidos a revascularização miocárdica, observaram importante queda da pressão arterial, sem, contudo, ocorrência de mudanças significativas do índice cardíaco.

CLAEYS et al (10), estudando pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas, não encontraram redução significativa do débito cardíaco, mas sim redução da resistência vascular sistêmica, assim como PATRICK et al. (29) e STEPHAN et al. (30).

LARSEN et al. (32) encontraram significativo decréscimo do índice cardíaco, atribuindo a isso um efeito inotrópico negativo do propofol. Ficando, assim, conflitante a literatura, no que diz respeito ao efeito determinante da hipotensão arterial com uso do propofol.

No presente modelo experimental, onde a contratilidade pôde ser analisada de maneira direta, sem interferências de outros fatores como pré-carga e pós-carga, verificou-se que nos Grupos II e III, após administração de 25 mcg/ml de propofol, houve queda da contratilidade de 33,67% ($p < 0,05$) e 28,29% ($p < 0,05$), respectivamente.

O propofol na dose de 25 mcg/ml determinou menor efeito da dopamina (50 mcg/ml) sobre a contratilidade miocárdica, do que durante uso isolado desse inotrópico. Houve queda estatisticamente significativa ($p < 0,05$) nos valores obtidos da dT/dt 17,61%, 8,37 e 10,84%, respectivamente nos 1º, 3º e 5º minutos estudados após a interação das drogas.

Não ocorreram variações estatisticamente significativas da dT/dt entre os momentos estudados com uso isolado da dobutamina comparados à associação de dobutamina e propofol, havendo, contudo, acréscimo de 6,16% ($p>0,05$), 3,62% ($p>0,05$) e 3,08% ($p>0,05$), respectivamente nos 1^a, 3^a e 5^a minutos estudados com interação das drogas.

Do exposto, pode-se concluir que o propofol

determinou depressão miocárdica e inibição da resposta à dopamina, nos corações estudados. Respeitadas as condições da presente investigação, parece mais recomendável a utilização da dobutamina, para reversão de efeitos depressores miocárdicos induzidos pelo uso do propofol para sedação em unidades coronarianas, C.T.I. ou durante operações cardiovasculares.

RBCCV 44205-323

Pontes J C D, Medeiros C G S, Gomes O M - Effects of the propofol in the myocardial contractile response to dopamine and dobutamine in isolated rat's heart *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1996; 11 (4): 292-8 .

ABSTRACT: Purpose: Experimental investigation of the pharmacodynamic effects of propofol with and without simultaneous injections of dopamine or dobutamine in isolated hearts of rats.

Methods: In all animals under anaesthesia the hearts were removed and irrigated by a Krebs-Hensleit solution containing O₂ (95%) and CO₂ (5%), under constant pressure of 90 cm H₂O and at 37°C. After stabilization of the heart activity during 15 minutes, the control values were obtained. The following groups were considered: **Group I (control)** - 10 hearts perfused only with the Krebs-Hensleit solution during 11 minutes after the control values registration. **Group II (dopamine-propofol-dopamine)** - 10 hearts with the following sequency of drug injections and results values registration: dopamine (50 mcg/ml), 1.3 and 5 minutes registration; propofol (25 mcg/ml), 1 minute period registration; dopamine again in the same dosis, 1.3 and 5 minutes values registration. **Group III (dobutamine-propofol-dobutamine)** - 10 hearts with the following sequency of drug injections and results values registration: dobutamine (50 mcg/ml), 1.3 and 5 minutes registration; propofol (25 mcg/ml), 1 minute period registration; dobutamine again in the same dose and 1.3 and 5 minutes of registration.

Results: In **Group I** hearts, the dT/dt mean values changed only from 39.57 ± 3.97 to 39.37 ± 3.44 g.seg⁻¹ ($p>0.05$). In **Group II** after propofol and dopamine the dT/dt fell 17.61% ($p<0.05$) in the 1st min; 8.37% ($p<0.05$) in the 3rd min and 10.84% ($p<0.05$) in 5th min, when compared with the results from isolated dopamine injections. In **Group III** the dT/dt increased 6.16% ($p>0.05$) in the 1st min; 3.62% ($p<0.05$) in 3rd min and 3.08% ($p>0.05$) in the 5th min, over the values from isolated dobutamine injections.

Conclusions: The myocardial contractile response to dopamine (50 mcg·ml⁻¹) was partially inhibited; by propofol (25 mcg/ml⁻¹) action was not altered.

DESCRIPTORS: Myocardial contraction, drug effects. Propofol, pharmacology. Dopamine, pharmacology. Dobutamine, pharmacology. Rats, experimental studies.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Cockshott I D, Briggs L P, Douglas E J, White M - Pharmacokinetics of propofol in female patients. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1103-10.
- 2 Rosengarten H, Schweitzer J W, Friedhoff A J - Induction of oral dyskinesias in native rats by D1 stimulation. *Life Sci* 1983; 33: 479.
- 3 Simmons P J, Cockshott I D, Douglas E J, Gordon E A, Hopkins K, Rowland M - Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14C - propofol. *Xenobiotica* 1988; 18: 429-40.
- 4 Twersky R S - The pharmacology of anesthetics used for ambulatory surgery. *ASA Annual Refresher Courses Lectures* 1993; 21: 159-75.
- 5 Brusel T, Theissen J L, Vigfusson G, Lukenheimer P P, Van Aken H, Lawin P - Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol etomidate negative inotropic properties of propofol. *Anesth Analg* 1989; 69: 35-40.
- 6 Pagel D S & Waltier D C - Negative inotropic of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1993; 78: 100-8.
- 7 Puttick R M & Tenar D A - Effects of propofol and anflurane on action potenciales membrane currents and contraction of guinea-pig isolated ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 559-65.
- 8 Shyr M H, Yang C A, Kuo T B, Pan W H, Tan P P, Chan S H - Power spectral analysis of the electroencephalographic and hemodynamic correlates of propofol

- anesthesia in the intravenous bolus administration. *Neuroscir Lett* 1993; **153**: 161-7.
- 9 Coates D P, Prys-Roberts C, Speline K R, Monk C R, Norley I - Propofol (Diprivan) by intravenous infusion with nitrous oxide: dose requirements and haemodynamic effects. *Postgrad Med J* 1985; **61**:(Suppl.): 76-9.
- 10 Claeys M A, Gept E, Camu T - Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 1988; **60**: 3-9.
- 11 Gauss A, Heinrich H, Wilder-Smith H G - Echocardiographic assessment of the haemodynamic effects of propofol: a comparison with etomidate and propofol. *Anaesthesia* 1991; **46**: 99-105.
- 12 Wouters P F, Marcus M, Ruyter H A, Flameng W, Van Aken H - Cardiovascular effects of propofol in chronically instrumented dogs. *Anesth Analg* 1993; **76**: (Suppl.): S470.
- 13 Puttick R M, Diedericks J, Sear J W, Glen J B, Fox P, Ryder W A - Effect of graded infusion rates of propofol on regional and global left ventricular function in the dog. *Br J Anaesth* 1992; **69**: 375-81.
- 14 Goodchild C S & Serrao J M - Cardiovascular effects of propofol in the anesthetized dog. *Br J Anaesth* 1989; **63**: 87-92.
- 15 Nascimento C, Braz J R C, Curi P R, Vane L V, Castiglia Y M M - Effects of continuous infusion of propofol on renal function in the dog: comparative study with pentobarbital sodium. *Rev Bras Anesthesiol* 1994; **44**: 163-70.
- 16 Medeiros C G S - Análise comparativa dos efeitos do diazepam, midazolam e propofol na contratilidade miocárdica; estudo em corações isolados de ratos [Tese. Mestrado] Belo Horizonte: Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular. Serviço do Coração do Hospital São Francisco de Assis - CMC - SSVF, 1994.
- 17 Coetzee A, Fourie P, Coetzee J - Effect of various propofol plasma concentration on regional myocardial contractility and left ventricular afterload. *Anaesth Analg* 1989; **69**: 473-83.
- 18 Riou B, Besse S, Lecarpentier Y, Viars P - In vitro effects of propofol on rat myocardium. *Anesthesiology* 1992; **76**: 609-16.
- 19 Di Florio T - Department of Anaesthesia, Sir Charles Gaidner Hospital. Verdun Street, Nedlands WA 6009, Australia.
- 20 Dingwall A E - Oculogyric crisis after day case anaesthesia. *Anaesthesia*, 1987; **42**: 565.
- 21 Keababian J W & Calne D B - Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 1979; **277**: 93-6.
- 22 Langendorff O - Untersuchungen am Überlebenden saugethierherzen. *Arch Ges Physiol* 1985; **61**: 291.
- 23 Krebs H A & Hensleit K - Untersuchungen über die Hanstoffbildung im tierkoeper. *Hope Seylers Z Physiol Chem* 1932; **210**: 33.
- 24 Hopkins C S - Recurrent opisthotonus associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 1988; **43**: 904.
- 25 Pitchon M - Proteção miocárdica. "Paradoxo do cálcio": estudo em corações isolados de ratos [Tese Mestrado] Belo Horizonte: Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular. Serviço do Coração do Hospital São Francisco de Assis - CMC - SSVF, 1992.
- 26 Snedecor W G & Cochran W C - The comparison of two samples. In: *Statistical methods*. 7. ed. AMES: The State University Press, 1980: 83.
- 27 Coates D P, Monk C R, Prys-Roberts C, Turtle M - Hemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1987; **66**: 64-70.
- 28 Monk C R, Coates D P, Prys-Roberts C, Turtle M J, Spelina K - Haemodynamic effects of a prolonged infusion of propofol as a supplement to nitrous oxide anaesthesia. *Br J Anaesth* 1987; **59**: 954-60.
- 29 Patrick M R, Blair I J, Feneck R O, Sebel P S - A comparison of the haemodynamic effects of propofol (Diprivan) and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J* 1985; **61**(Suppl.) 23-7.
- 30 Stephan H, Sonntag H, Schenk H D, Kettler D, Khambatta H J - Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 1986; **58**: 969-75.
- 31 Vermeyen K M, Erpels F A, Janssen L A, Beeckman C P, Hanegreefs G H - Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular function. *Br J Anaesth* 1987; **59**: 1115-20.
- 32 Larsen R, Rathgeber j, Bagdahn A, Lange H, Rieke H - Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients: a comparison with etomidate. *Anaesthesia* 1988; **43**(Suppl.): 25-31.