

# Análise comparativa dos efeitos do diazepam, midazolam, propofol e etomidato na contratilidade miocárdica e no fluxo coronariano: estudo em corações isolados de ratos

*Effects of diazepam, midazolam, propofol and etomidate in myocardial contractility and coronary blood flow: comparative analysis in isolated rat's hearts*

Carlos Geraldo Sobral de MEDEIROS, José Carlos Dorsa Vieira PONTES, Otoni Moreira GOMES, Luiz Paulo Rangel Gomes da SILVA

RBCCV 44205-684

## Resumo:

**Objetivo:** Avaliar o efeito, na contratilidade miocárdica e no fluxo coronariano, de drogas comumente utilizadas na prática clínica (diazepam, midazolam, propofol e etomidato).

**Método:** Foram estudados 50 corações isolados de ratos Wistar divididos em cinco grupos de dez, em preparação de Langendorff com líquido de perfusão de Krebs-Henseleit (K-H), mantendo-se constantes a pressão de perfusão (90 centímetros de água) e a temperatura ( $37^{\circ} + 0,5$  graus Celsius). Com exceção do Grupo I (Controle), foram feitas infusões únicas, em um minuto, de diazepam (50 microgramas) - Grupo II; midazolam (25 microgramas) - Grupo III; propofol (25 e 50 microgramas) - Grupo IV e etomidato (25 microgramas) - Grupo V. Cada dose foi diluída e administrada em 0,1 mililitro de K-H, mantendo-se o fluxo e a pressão de perfusão coronarianos do sistema, durante sua infusão. Aferiu-se a frequência cardíaca em batimentos por minuto (BPM), a tensão miocárdica em gramas (g), e o fluxo coronariano em mililitros por minuto (ml/min) em 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos; a contratilidade miocárdica foi avaliada pelo cálculo da primeira derivada tensão/tempo ( $dT/dt_{max}$ ), naquelas marcas.

**Resultados:** A frequência cardíaca apresentou variações nos Grupos I, III e IV. Em relação à tensão miocárdica, apenas o

Grupo I não sofreu declínio; o fluxo coronariano, exceto no Grupo IV, apresentou variações para menos, ao longo do estudo; a contratilidade miocárdica decresceu em todos os grupos estudados, exceto no Grupo I.

**Conclusão:** As drogas ensaiadas diminuíram a contratilidade miocárdica ( $p < 0,05$ ); as alterações do fluxo coronariano não se relacionaram com as variações da contratilidade miocárdica ( $p > 0,05$ ).

**Descritores:** Contração miocárdica. Diazepam. Midazolam. Propofol. Etomidato.

## Abstract

**Objective:** The effects on myocardial contractility ( $dT/dt_{max}$ ) and coronary blood flow (CBF) of common drugs used in clinical practice (diazepam, midazolam, propofol and etomidate) were studied.

**Method:** Fifty Wistar rat's hearts were divided into five groups of ten, and perfused by Langendorff method with Krebs-Henseleit solution (K-H), with the perfusion pressure stable at 90 cm H<sub>2</sub>O and temperature at  $37.0 \pm 0.5$  °C. With the exception of the Group I (control), they were submitted to single one-minute infusions of diazepam (50 micrograms) –

Trabalho realizado nos laboratórios experimentais de cardiologia e cirurgia cardiovascular da Fundação Cardiovascular São Francisco de Assis / Serviço do Coração - Servcor, em Belo Horizonte / MG e do Curso de Pós-Graduação sensu latum de Cirurgia Cardiovascular da Disciplina de Cirurgia Cardioráquia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, em Campo Grande / MS.

Endereço para correspondência: Carlos Geraldo Sobral de Medeiros. Avenida Presidente Vargas, 866, Bairro Santo Antônio. CEP: 79.100-670 / Campo Grande, MS. E-mail: cgsobral@terra.com.br Fone/Fax (67)384-6180.

Artigo recebido em setembro de 2003  
Artigo aprovado em maio de 2004

**Group II; midazolam (25 micrograms) – Group III; propofol (25 and 50 micrograms) – Group IV and etomidate (25 micrograms) – Group V. The drugs were diluted in 0.1 mL of K-H solution and the CBF rate and the perfusion pressure controlled during their infusion. The heart rate (beats per minute), myocardial tension (grams) and coronary blood flow (millimeters per minute) were measure at 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25 and 30 minutes. The myocardial contractility was obtained by calculating the first derived tension/time ( $dT/dt_{max}$ ), at each time interval.**

**Results:** The heart rate showed variations in Groups I, III

## INTRODUÇÃO

Em 1966, CHAI e WANG [1] evidenciaram ações depressoras do miocárdio, da frequência cardíaca e da pressão arterial após infusão venosa de diazepam, em gatos anestesiados. Concluíram que tais efeitos provinham da ação da droga sobre os mecanismos centrais de controle cardiovasculares.

PRINDLE et al. [2], em 1970, não observaram tais ações depressoras relacionadas ao uso do diazepam em preparações de músculos papilares isolados de gatos. Nesse mesmo ano, ABEL et al. [3], em modelo experimental canino, relataram melhora da força contrátil do miocárdio após uso de diazepam e creditaram tal efeito ao aumento do fluxo coronariano, fato posteriormente contestado por DANIELL [4].

GONZALES et al. [5], em 1990, em corações isolados de ratos, observaram respostas diferentes da contratilidade miocárdica (aumento ou diminuição), na dependência das concentrações de diazepam ou midazolam administradas. MARTY e NITENBERG [6], nesse mesmo ano, contestaram a depressão miocárdica determinada pelo midazolam como causa do efeito hipotensor observado após seu uso, reacendendo antiga polêmica acerca da ação dos benzodiazepínicos na contratilidade miocárdica.

HERNÁNDEZ [7], em 1991, MEDEIROS et al. [8], em 1995, e PONTES [9], em 1994, demonstraram, em corações isolados de ratos, inibição da contratilidade miocárdica após infusão de diazepam, midazolam e propofol, reafirmando conceitos anteriormente exarados.

A afirmação de que o propofol determina hipotensão pela diminuição da contratilidade miocárdica [10] foi, posteriormente, contestada e, tal efeito creditado à dose empregada, à velocidade de sua infusão, às diminuições da resistência vascular periférica, da frequência cardíaca e/ou do fluxo coronariano [11,12].

O etomidato, um imidazol carboxilado, é um potente hipnótico sem ação analgésica. Sobre o sistema nervoso central, possui efeitos semelhantes aos dos barbitúricos, atuando no sistema GABAérgico facilitando, destarte, a ação inibitória deste neurotransmissor.

and IV. A variation in the myocardial tension was seen in all groups except Group I and alterations in the CBF were seen in all groups, except in Group IV during the experiment. The myocardial contractility decreased in all groups, except for Group I.

**Conclusion:** The assayed drugs diminished the myocardial contractility ( $p<0.05$ ); the variations of the coronary blood flow were not directly correlated to those that occurred with the myocardial contractility.

**Descriptors:** Myocardial contraction. Diazepam. Midazolam. Propofol. Etomidate.

AGUIAR-MOHARRO et al. [13], em 1986, e NOCITE [14], em 1988, consideraram os efeitos do etomidato sobre o sistema cardiocirculatório mínimos ou ausentes, consistindo estes em diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio e redução discreta da resistência vascular periférica. A virtual ausência de ação da droga no coração motivou sua ampla aplicabilidade em pacientes portadores de doenças cardiovasculares e submetidos a procedimentos cirúrgicos.

Por outro lado, KOMAI et al. [15], em 1985 e PRICE et al. [16], em 1992, relataram uma nítida ação depressora do etomidato sobre o miocárdio.

Os efeitos depressores miocárdicos determinados pelas drogas acima citadas, trazendo prejuízo ao desempenho do ventrículo esquerdo, podem aumentar a morbi-mortalidade dos pacientes que se submetem a procedimentos cirúrgicos, mormente aqueles portadores de doenças cardiovasculares e que necessitem desta modalidade terapêutica.

O presente trabalho tem por objetivo avaliar de forma comparativa os efeitos de benzodiazepínicos (diazepam e midazolam), propofol e etomidato na contratilidade miocárdica e fluxo coronariano, em corações isolados de ratos.

## MÉTODO

Foram estudados 50 ratos albinos da raça Wistar, provenientes do biotério da Fundação Cardiovascular São Francisco de Assis / Serviço do Coração - ServCor, Belo Horizonte / MG e do biotério do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande / MS.

Após anestesia dos animais por inalação de éter sulfúrico em câmpula fechada, procedeu-se toracotomia ampla, injeção de 500 unidades de heparina sódica em veia cava posterior, canulação aórtica com cânula metálica 18 F tomando-se o cuidado de não danificar a valva aórtica e, finalmente, drenagem do ventrículo esquerdo mediante introdução pelo átrio esquerdo, de cateter plástico 22 F exteriorizado pelo ápice daquela câmara, de modo a não lesar vasos coronarianos importantes. Isso feito, os corações foram excisados e conectados ao sistema de LANGENDORFF

[17], tendo como líquido de perfusão coronariana a solução de KREBS-HENSELEIT / K-H [18], gaseificada com mistura de 95% de oxigênio (O<sub>2</sub>) e 5% de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), mantendo-se constantes a temperatura (37+0,5 graus Celsius) pela utilização de permutador térmico (COMEX Produtos Médicos Ltda, Belo Horizonte / MG) e a pressão de perfusão (90– 100 cm de H<sub>2</sub>O).

Os corações, depois de perfundidos por 15 minutos para recuperação e estabilização de suas atividades (período de estabilização), foram acoplados ao sistema de registro de contratilidade (Force Displacement Transducer, Model FT 03 – GRASS Instrument Company) que lhes foi conectado aos ápices por sistema de roldanas com microrrolamentos.

Os registros da tensão miocárdica e frequência cardíaca foram processados por biomonitor (BESE/ BIOENGENHARIA DH 073) e impressos para análise e estudo comparativo em impressora matricial (Epson LQ-1070). O fluxo coronariano foi aferido pelo volume minuto efluente das cavidades cardíacas e recolhido em frasco de vidro graduado.

Os cinquenta corações foram distribuídos em cinco grupos de dez, assim discriminados: GRUPO I (controle) – após registros controle, foram perfundidos por 30 minutos tomando-se em seguida, os parâmetros pesquisados em 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos; GRUPO II (diazepam) – após os registros controle, receberam dose única de 50 microgramas (mcg) de diazepam diluídas em 0,1 mililitros (ml) de solução de K-H, injetada imediatamente a montante da cânula inserida na aorta, em 1 minuto, mantendo-se o

fluxo e a perfusão de perfusão do sistema, neste período. Os registros foram tomados após 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos da infusão da droga; GRUPO III (midazolam) – diferiu do grupo anterior, pela substituição do diazepam pelo midazolam, na dose única de 25 mcg, nas mesmas condições descritas para aquele grupo; GRUPO IV (propofol) – após os registros controle, receberam 25 mcg de propofol, tomando-se os parâmetros estudados após 1, 3, 5, 10 e 15 minutos da infusão da droga (Grupo IV<sub>25</sub>); logo em seguida, 50 mcg de propofol foram infundidas, registrando-se os mesmos parâmetros em idênticos intervalos de tempo (Grupo IV<sub>50</sub>); GRUPO V (etomidato) – após tomados os valores controle, receberam 50 mcg de etomidato, efetuando-se registro dos parâmetros em estudo após 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos.

Foram estudadas as variações ocorridas na frequência cardíaca em batimentos por minuto (BPM), tensão miocárdica em gramas (g), velocidade máxima de encurtamento da fibra miocárdica – dT/dt<sub>max</sub> em gramas por segundo (g.seg<sup>-1</sup>) e fluxo coronariano em mililitros por minuto (ml/min). Os resultados foram submetidos à análise de variância e aplicação do teste “t” de Student. O nível de significância foi de 0,05.

## RESULTADOS

Como demonstrado na Tabela 1, a frequência cardíaca diminuiu de forma significativa nos Grupos I, III e IV, não apresentando as mesmas variações nos Grupos II e V.

Tabela 1. Variação da FREQUÊNCIA CARDÍACA (bpm) - resultados em médias

GRUPO	t <sub>0</sub>	PERÍODO (min)								
		1	3	5	10	15	20	25	30	
I	270 (29,22)	270 (29,22)	270 (29,22)	260 (21,79)	258 (23,63)	247 (23,34)	243 (20,28)	240 (17,78)	240 (17,78)	
				[0,04]		[0,007]				
II*	311 (25,44)	304 (22,73)	307 (19,85)	307 (19,85)	294 (30,34)	289 (33,22)	286 (29,83)	280 (24,92)	273 (38,27)	
III	305 (41,00)	311 (40,11)	303 (43,47)	294 (43,56)	282 (46,93)	279 (46,56)	277 (47,44)	267 (46,61)	261 (48,03)	
			[0,04]	[0,04]	[0,009]			[0,02]	[0,04]	
IV 25	317 (33,68)	297 (32,77)	286 (29,84)	283 (29,66)	264 (21,57)	260 (24,80)	-	-	-	
		[0,008]	[0,01]		[0,0008]					
IV 50	317 (33,68)	256 (25,17)	259 (14,94)	255 (19,35)	249 (20,87)	237 (18,21)	-	-	-	
		[0,0002]			[0,04]	[0,002]				
V*	228 (35,00)	213 (38,00)	228 (32,00)	230 (33,00)	227 (37,00)	227 (37,00)	221 (34,00)	221 (34,00)	221 (32,00)	

( ) Desvio Padrão; [ ] Valores de p < 0,05; \*Não houve variação estatisticamente significativa

No Grupo I (controle), tal decréscimo foi mais acentuado nos minutos 5° (p=0,04) e 15° (p=0,007). No Grupo III (midazolam), os decréscimos mais significativos do parâmetro em pauta ocorreram nos minutos 10° (p=0,009) e 25° (p=0,021). No Grupo IV (propofol) na dose de 25 mcg ocorreu queda significativa deste parâmetro, melhor observada nos minutos 1° (p=0,008), 3° (p=0,019) e 10° (p=0,0008); quando do uso de 50 mcg, os decréscimos mais significativos ocorreram nos minutos 1° (p=0,002), 10° (p=0,04) e 15° (p=0,002).

Com relação ao comportamento da tensão miocárdica, detalhado na Tabela 2, não ocorreu variação estatisticamente significativa no Grupo I (controle). No Grupo II (diazepam), esta variação foi muito importante no 1° minuto (p=0,003), voltando a ocorrer nos minutos 20° (p=0,034), 25° (p=0,011) e 30° (p=0,040). No Grupo III (midazolam), observou-se variações a partir do 3° minuto (p=0,003), e nos minutos 5° (p=0,04), 10° (p=0,01), 15° (p=0,001), 25° (p=0,004) e 30° (p=0,03). No Grupo IV (propofol) na dose de 25 mcg, observou-se variação nos minutos 1° (p=0,005), 3° (p=0,03) e 5° (p=0,01); quando se utilizou 50 mcg, ocorreu variação substancial no 1° minuto (p=0,003), permanecendo neste patamar mais baixo até o final da observação. No Grupo V (etomidato) registrou-se variações nos minutos 1° (p=0,001), 3° (p=0,003), 5° (p=0,01), 10° (p=0,02) e 20° (p=0,03).

Da observação do comportamento da  $dt/dt_{max}$  exposto na Tabela 3, verifica-se que não houve variação significativa no Grupo I (controle). Nos demais grupos ocorreram decréscimos deste parâmetro, que em muito se assemelhou aquele observado na tensão miocárdica.

O Grupo II (diazepam) apresentou decréscimo importante no 1° minuto (p=0,003), voltando a variar nos minutos 20° (p=0,03), 25° (p=0,01), e 30° (p=0,04). No Grupo III (midazolam) observou-se diminuição a partir do 3° minuto (p=0,006), mantendo decréscimos até o 30° minuto: 5° (p=0,04), 10° (p=0,01), 15° (p=0,001), 20° (p=0,01), 25° (p=0,03) e 30° (p=0,03). No Grupo IV (propofol) na dose de 25 mcg, ocorreu diminuição nos minutos 1° (p=0,0001), 3° (p=0,03) e 5° (p=0,01) mantendo-se neste patamar mais baixo, sem variações nos minutos 10° e 15°; na dose de 50 mcg, ocorreu diminuição nos minutos 1° (p=0,0008) e 5° (p=0,02). O Grupo V (etomidato) evidenciou decréscimos importantes nos minutos 1° (p=0,00005), 3° (p=0,0001), 5° (p=0,003), 10° (p=0,01) e 20° (p=0,03).

O fluxo coronariano, conforme especificado na Tabela 4, apresentou diminuição estatisticamente significativa nos grupos estudados, exceto no Grupo V (etomidato) onde as variações observadas não alcançaram significância, ao longo do experimento. No Grupo I (controle) esta variação ocorreu a partir do 15° minuto (p=0,007), sendo observado novo e

Tabela 2. Variação da TENSÃO MIOCÁRDICA (g) - resultados em médias

GRUPO	t <sub>0</sub>	PERÍODO (min)									
		1	3	5	10	15	20	25	30		
I*	3,20 (0,40)	3,20 (0,40)	3,20 (0,40)	3,12 (0,28)	3,15 (0,27)	3,14 (0,27)	3,12 (0,21)	3,10 (0,19)	3,13 (0,12)		
II	2,43 (0,56)	2,14 (0,63)	2,17 (0,56)	2,10 (0,62)	2,01 (0,60)	1,93 (0,49)	1,85 (0,46)	1,75 (0,47)	1,72 (0,48)		
		[0,003]				[0,05]			[0,004]		
III	2,69 (0,19)	2,66 (0,21)	2,52 (0,27)	2,43 (0,38)	2,31 (0,48)	2,19 (0,51)	2,15 (0,54)	2,05 (0,58)	1,97 (0,60)		
			[0,003]	[0,04]	[0,01]	[0,001]		[0,004]	[0,03]		
IV 25	2,80 (0,39)	2,59 (0,38)	2,51 (0,35)	2,42 (0,35)	2,35 (0,42)	2,32 (0,43)	-	-	-		
		[0,005]	[0,03]	[0,01]							
IV 50	2,80 (0,39)	2,33 (0,44)	2,28 (0,46)	2,34 (0,48)	2,21 (0,49)	2,24 (0,52)	-	-	-		
		[0,003]									
V	2,34 (0,43)	1,82 (0,31)	2,00 (0,32)	2,05 (0,44)	2,03 (0,52)	2,03 (0,52)	1,93 (0,61)	1,93 (0,61)	1,88 (0,61)		
			[0,03]	[0,01]	[0,02]		[0,03]				

( ) Desvio Padrão; [ ] Valores de p < 0,05; \*Não houve variação estatisticamente significativa

Tabela 3. Variação da dT/dtmax (g. seg-1) - resultados em médias

GRUPO	t <sub>0</sub>	PERÍODO(min)								
		1	3	5	10	15	20	25	30	
I*	39,54 (3,07)	39,57 (3,07)	39,57 (3,07)	39,00 (3,52)	39,37 (3,44)	39,25 (3,39)	39,00 (2,68)	38,75 (2,42)	39,12 (1,56)	
II	30,37 (7,10)	26,75 (7,91)	27,12 (7,10)	26,25 (7,86)	25,12 (7,56)	24,12 (6,15)	23,12 (5,78)	21,87 (5,90)	21,50 (6,03)	
		[0,003]				[0,05]	[0,03]	[0,01]	[0,04]	
III	33,62 (2,39)	33,12 (2,52)	31,50 (3,32)	29,77 (4,79)	28,87 (5,96)	27,37 (6,36)	26,57 (6,90)	25,62 (7,20)	24,62 (7,48)	
			[0,006]	[0,04]	[0,01]	[0,001]	[0,01]	[0,03]	[0,03]	
IV <sub>25</sub>	34,55 (3,86)	31,73 (5,11)	30,78 (4,93)	29,65 (4,79)	29,08 (5,63)	28,50 (5,97)	-	-	-	
		[0,0001]	[0,03]	[0,01]						
IV <sub>50</sub>	34,55 (3,86)	27,88 (5,41)	28,08 (5,10)	28,13 (5,78)	27,50 (6,15)	27,57 (5,86)	-	-	-	
		[0,0008]			[0,02]					
V	34,53 (8,80)	23,07 (6,33)	25,83 (6,92)	26,48 (9,04)	25,57 (9,85)	25,57 (9,85)	26,20(10,76)	26,20(10,76)	26,21(11,20)	
		[0,00005]	[0,0001]	[0,003]	[0,01]	[0,01]	[0,03]			

( ) Desvio Padrão; [ ] Valores de p < 0,05; \*Não houve variação estatisticamente significativa

Tabela 4. Variação do FLUXO CORONARIANO (ml/min) - resultados em médias

GRUPO	t <sub>0</sub>	PERÍODO(min)								
		1	3	5	10	15	20	25	30	
I	13,30 (2,86)	13,30 (2,86)	13,30 (2,86)	12,35 (2,96)	12,60 (2,79)	12,10 (2,64)	12,00 (2,70)	11,65 (2,88)	11,50 (2,68)	
						[0,007]		[0,02]		
II	8,85 (2,46)	8,60 (2,32)	8,15 (2,45)	8,15 (2,44)	7,55 (2,45)	7,00 (2,01)	6,85 (2,06)	6,55 (2,22)	6,55 (2,22)	
		[0,04]	[0,001]		[0,0004]	[0,01]		[0,01]		
III	7,20 (0,63)	6,85 (0,71)	6,35 (0,71)	6,10 (0,57)	5,46 (0,76)	5,25 (0,72)	5,10 (0,70)	4,85 (0,58)	4,80 (0,67)	
		[0,01]	[0,0005]	[0,007]	[0,0004]	[0,04]	[0,04]	[0,02]		
IV <sub>25</sub>	9,75 (2,12)	9,00 (1,87)	8,25 (1,51)	7,50 (1,43)	6,15 (0,91)	5,50 (0,58)	-	-	-	
		[0,005]	[0,0008]	[0,001]	[0,0002]	[0,004]				
IV <sub>50</sub>	9,75 (2,12)	5,95 (0,64)	5,85 (0,67)	5,55 (0,64)	5,35 (0,53)	5,10 (0,52)	-	-	-	
		[0,0005]		[0,01]	[0,01]	[0,007]				
V*	10,79 (2,41)	10,71 (2,34)	10,71 (2,34)	10,46 (2,32)	9,96 (2,31)	9,96 (2,31)	9,25 (2,15)	9,25 (2,15)	8,83 (1,61)	

( ) Desvio Padrão; [ ] Valores de p < 0,05; \* Não houve variação estatisticamente significativa

significativo decréscimo no 25º minuto ( $p=0,02$ ). No Grupo II (diazepam) esta diminuição já é significativa no 1º minuto ( $p=0,04$ ); outras variações ocorreram nos minutos 3º ( $p=0,001$ ), 10º ( $p=0,004$ ), 15º ( $p=0,01$ ) e 25º ( $p=0,01$ ). No Grupo III (midazolam) estes decréscimos são significativos durante todo o experimento, exceto no 30º minuto ( $p=0,29$ ). No Grupo IV (propofol) nas doses de 25 e 50 mcg, exceto no 3º minuto após utilização desta última concentração, todos os demais tempos evidenciaram decréscimos do fluxo coronariano ( $p<0,05$ ).

## COMENTÁRIOS

A injeção de 7-cloro-1,3-diidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (diazepam), na dose de 50 microgramas, determinou reduções significativas ( $p<0,05$ ) da tensão miocárdica,  $dT/dt_{max}$  e fluxo coronariano quando cotejados com valores iniciais (controles), com queda para os seguintes valores percentuais, respectivamente: 70,84%, 69,21% e 73,50%. É interessante assinalar que estas alterações do desempenho cardíaco ocorreram com dose relativamente baixa da droga que, relacionada ao fluxo coronariano no momento de sua infusão (8,85 ml/min), correspondeu a 5,64 mcg/ml de diazepam estando, portanto, dentro daquela faixa de concentrações de uso clínico corrente, compreendida entre 05 e 32 mcg/ml [19]. Os resultados por nós obtidos com o uso do diazepam confirmaram as conclusões de CHAI e WANG [1], em 1966, DANIELL [4], em 1975, GONZALES et al. [5], em 1990, MEDEIROS et al. [8], em 1995, e PONTES [9], em 1994. Diferiram, contudo, das conclusões de PRINDLE et al. [2] e ABEL et al. [3] em 1970, que demonstraram ação inócua ou até mesmo inotrópica positiva, após uso da droga.

A infusão de 8-cloro-6-(2-fluorofenol)-1-metil-4-H-imidazol(1,5-a)(1,4) benzodiazepina (midazolam), na dose de 25 microgramas, determinou alterações significativas ( $p<0,05$ ) da frequência cardíaca, tensão miocárdica,  $dT/dt_{max}$  e fluxo coronariano, com declínio para os seguintes valores percentuais relacionados aos controles, respectivamente: 85,33%, 72,75%, 72,75 e 66,69%. Levando-se em conta o fluxo coronariano médio de 7,20 ml/min no momento da injeção da droga, a dose empregada correspondeu a 3,47 mcg/ml de midazolam, aquém, portanto, da concentração plasmática determinada por dose de 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de uso corrente na prática anestésica (0,4 a 2,0 mg.kg<sup>-1</sup>) [19]. Os dados aqui apresentados confirmaram os resultados obtidos por REVES et al [20], em 1984, MEDEIROS et al. [8], em 1995, e PONTES [9], em 1994, que descreveram efeitos depressores miocárdicos decorrentes do uso do midazolam. Não se repetiram, por outro lado, os resultados publicados por MARTY e NITENBERG [6], em 1990, que não observaram ação depressora do miocárdio que justificasse o efeito hipotensivo observado após uso de midazolam.

A injeção de 2,6-diisopropilfenol (propofol) na dose de 25 microgramas, considerado o fluxo coronariano médio naquele momento (9,75 ml/min), resultou em alterações significativas ( $p<0,05$ ) da frequência cardíaca, tensão miocárdica,  $dT/dt_{max}$  e fluxo coronariano, com declínio para os seguintes valores percentuais, cotejados com os valores controle, respectivamente: 82,54%, 82,91%, 82,12% e 58,37%. A infusão de 50 microgramas da mesma droga, quando correlacionado com os registros controle, diminuiu ainda mais os parâmetros supracitados. Após esta segunda dose, os novos valores percentuais atingidos, referentes àqueles controles foram, respectivamente: 75,76%, 79,52%, 79,60% e 55,01%. As modificações assinaladas ocorreram com o emprego de doses (25 mcg e 50 mcg) que, relacionadas aos fluxos coronarianos já referidos no momento de suas administrações, determinaram concentrações de 2,57 mcg/ml e 9,09 mcg/ml, bem abaixo daquelas (24 a 30 mcg/ml) obtidas com o uso de doses correntemente empregadas na prática clínica (1,6 a 2,5 mg.kg<sup>-1</sup>) [19]. Estes resultados confirmaram aqueles publicados por BRÜSSEL et al. [10], em 1989, PUTTICK et al. [21], em 1992, MEDEIROS et al. [8], em 1995, e PONTES [9], em 1994, que relataram efeitos depressores do miocárdio pelo uso do propofol. Por outro lado, diferiram dos resultados apresentados por GOODCHILD e SERRAO [11], em 1989, e MOUREN et al. [12], em 1994, que não evidenciaram alterações significativas da contratilidade miocárdica, ou não observaram depressão contrátil que justificasse os efeitos adversos observados na pressão arterial, após injeção da droga.

A infusão de [R-(+)-etil-1-(1-metil-benzil)-1H-imidazol-5-carboxilato-sulfato] (etomidato), na dose de 50 microgramas, determinou diminuição significativa dos valores da tensão miocárdica e da  $dT/dt_{max}$ , quando comparados com aqueles constantes dos registros controle para os seguintes valores percentuais, respectivamente: 80,48% e 72,08%. A dose empregada, considerando-se o fluxo coronariano médio por ocasião de sua infusão (10,79 ml/min), equivaliu a 4,61 mcg/ml, concentração compatível com as doses de uso corrente na prática anestésica [19].

Maior evidência da depressão miocárdica produzida por esta droga residiu na variação da  $dT/dt_{max}$ , onde ocorreu redução de 35% já no 1º minuto após injeção da droga ( $p<0,05$ ), permanecendo 30% abaixo dos valores controle até o final da observação. Estes resultados repetiram aqueles apresentados por KOMAI et al. [15] e MILDE et al. [22], em 1985, e PRICE et al. [16], em 1992, que verificaram significativa depressão miocárdica após uso desta droga. Por outro lado, não estão de acordo com AGUIAR-MOHARRO et al. [13], em 1986, e DE HERT et al. [23], em 1990, que não evidenciaram alterações significativas da contratilidade miocárdica após uso do etomidato. KETTLER e SONNATAG [24], em 1974, observaram aumento do fluxo coronariano após infusão de

etomidato. Não observamos variações estatisticamente significativas do fluxo coronariano assim como da frequência cardíaca após infusão desta droga ao longo de toda observação, assim como não observamos relação causa/efeito entre as variações do fluxo coronariano e da contratilidade miocárdica.

Possivelmente em doses mais baixas, o uso clínico destas drogas não manifeste a nocividade de seus efeitos sobre a contratilidade miocárdica, face aos mecanismos fisiológicos homeostáticos decorrentes da interação do desempenho cardíaco e o sistema neuro-humoral de controle circulatório, notadamente a atividade simpática e a liberação adrenérgica. Este efeito depressor miocárdico, no entanto, pode tornar-se muito mais evidente em situações clínicas e/ou experimentais que se associem com o emprego de outras substâncias cardio-inibidoras, como as soluções utilizadas em cirurgia cardíaca para proteção miocárdica (soluções cardioplégicas) justificando, neste caso, situações como a Síndrome do Coração Bêbado descrita por GOMES et al. [25], em 1992, a partir de investigações experimentais.

#### CONCLUSÃO

Pode-se concluir da presente investigação que:

Todas as drogas ensaiadas diminuíram a contratilidade miocárdica, sendo tais diminuições estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ );

A diminuição da contratilidade miocárdica determinada pelo propofol na dose de 50 microgramas foi maior que a produzida pela mesma droga na dose de 25 microgramas, com variações estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ );

As variações do fluxo coronariano determinadas pelas drogas ensaiadas não se correlacionaram com aquelas observadas com a contratilidade miocárdica -  $dT/dt_{max}$  ( $p > 0,05$ ).

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chai CY, Wang SC. Cardiovascular actions of diazepam in the cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1966;154:271-80.
2. Prindle Jr. KH, Gold HK, Cardon PV, Epstein SE. Effects of psychopharmacologic agents on myocardial contractility. *J Pharmacol Exp Ther* 1970;173:133-7.
3. Abel RM, Reis RL, Staroscik RN. The pharmacological basis of coronary and systemic vasodilator actions of diazepam. *Br J Pharmacol* 1970;39:261-74.
4. Daniell HB. Cardiovascular effects of diazepam and chlordiazepoxide. *Eur J Pharmacol* 1975;32:58-65.
5. Gonzales R, Zeeger A, Eigenhuis JJ, Leewin RS, Van Wilgenburg HA comparative study of diazepam and midazolam induced actions on isolated rat hearts. *Eur J Pharmacol* 1990;183:208.
6. Marty J, Nitenberg A. The use of midazolam and flumazenil in cardiovascular diagnostic and therapeutic procedures. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1990;92:33-4.
7. Hernández J. The negative inotropic effect of diazepam in rat right ventricular strips. *J Pharm Pharmacol* 1991;43:879-81.
8. Medeiros CGS, Pontes JCDV, Gomes OM. Análise comparativa dos efeitos do diazepam, midazolam e propofol na contratilidade miocárdica: estudo em corações isolados de ratos. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1995;10:198-205.
9. Pontes JCDV. Efeitos do diazepam, midazolam e propofol na resposta contrátil do miocárdio a dopamina e dobutamina: estudo experimental em corações isolados de ratos [Tese de Mestrado]. Belo Horizonte: Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular da Fundação Cardiovascular São Francisco de Assis, 1994.
10. Brüssel T, Theissen JL, Vigfusson G, Lunkenheimer PP, Van Aken H, Lawin PH. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesth Analg* 1989;69:35-40.
11. Goodchild CS, Serrao JM. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *Br J Anaesth* 1989;63:87-92.
12. Mouren S, Baron JF, Albo C, Szekely B, Arthaud M, Viras P. Effects of propofol and thiopental on coronary blood flow and myocardial performance in an isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 1994;80:634-41.
13. Aguiar-Moharro JA, Gonzalez-Miranda F, Laynez-Cerdena I, Bosa-Ojeda F. Echocardiographic evaluation of various intravenous anesthetic agents. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1986;33:23-4.
14. Nocite FG. Associação etomidato-fentanil controla alterações circulatórias pós-intubação traqueal em cardiopatas. *Rev Bras Anesthesiol* 1988; 38:219-22.
15. Komai H, De Witt DE, Rusy BF. Negative inotropic effect of etomidate in rabbit papillary muscle. *Anesth Analg* 1985;64:400-4.
16. Price ML, Millar B, Grounds M, Cashman J. Changes in cardiac index and estimated systemic vascular resistance during induction of anaesthesia with thiopentone, methohexitone, propofol and etomidate. *Br J Anaesth* 1992;69:172-6.
17. Döring HJ, Dehnert H. The isolated perfused warm-blooded heart according to LANGENDORFF. West Germany, 1988: Biomesstechnik-Verlag March GmbH, D7806 March.

- 
18. Krebs HA, Henseleit K. Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. *Z Physiol Chem* 1932;210:33-66.
  19. Dundee JW, Wyant GM. Etomidato. Propofol. Benzodiazepinas. In: *Anestesia intravenosa*. 2a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1993. p.148-91.
  20. Reves JG, Kissin I, Fournier S. Negative inotropic effects of midazolam. *Anesthesiology* 1984;60:517-8.
  21. Puttick RM, Diedericks J, Sear JW, Glen JB, Foëx P, Ryder WA. Effect of graded infusion rates of propofol on regional and global left ventricular function in the dog. *Br J Anaesth* 1992;69:375-81.
  22. Milde LN, Milde JH, Michenfelder JD. Cerebral functional, metabolic and hemodynamic effects of etomidate in dogs. *Anesthesiology* 1985;63:371-7.
  23. De Hert SG, Vermeyen KM, Adriaensen HF. Influence of thiopental, etomidate and propofol on regional myocardial function in the normal and acute ischemic heart segment in dog. *Anesth Analg* 1990;70:600-7.
  24. Kettler D, Sonntag H. Intravenous anesthetics: coronary blood flow and myocardial oxygen consumption (with special reference to althesine). *Acta Anaesthesiol Belg* 1974;25:384-401.
  25. Gomes OM, Moraes DJ. Síndromes de proteção miocárdicas. *Coração* 1992;2:3-5.