

Análise comparativa dos efeitos do diazepam, midazolam e propofol na contratilidade miocárdica: estudo em coração isolado de ratos

Carlos Geraldo Sobral de MEDEIROS*, José Carlos Dorsa Vieira PONTES*,
Otoni Moreira GOMES*

RBCCV 44205-278

MEDEIROS, C. G. S.; PONTES, J. C. D.; GOMES, O. M. - Análise comparativa dos efeitos do diazepam, midazolam e propofol na contratilidade miocárdica: estudo em corações isolados de ratos. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 10 (4): 198-205, 1995.

RESUMO: A ação depressora dos benzodiazepínicos e do propofol relaciona-se às suas interferências diretas na fibra miocárdica. A presente investigação se propôs analisar a contratilidade miocárdica em coração isolado de ratos tratados com diazepam, midazolam e propofol. Os parâmetros registrados foram: frequência cardíaca (bpm), tensão miocárdica (g) e fluxo coronariano (ml/min). Além das variações da dT/dt_{max} , foram também analisadas aquelas ocorridas nos parâmetros acima citados, em grupos constituídos de dez corações. **Grupo I:** perfundidos durante 30 minutos com solução de Krebs-Henseleit (K-H); **Grupo II:** recebendo 50 mcg de diazepam em 0,1 ml de solução K-H, fazendo-se o registro dos parâmetros 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos após; **Grupo III** diferiu do grupo anterior pela substituição do diazepam por midazolam, na dose de 25 mcg/0,1 ml K-H; **Grupo IV:** propofol na dose de 25 mcg/0,1 ml K-H, efetuando-se os registros dos parâmetros em 1, 3, 5, 10 e 15 minutos **Grupo IV₂₅**. Em seguida, nos mesmos corações, infundiu-se propofol na dose de 50 mcg/0,1 ml K-H, obtendo-se aqueles registros nos mesmos tempos acima (**Grupo IV₅₀**). A análise da contratilidade miocárdica (dT/dt_{max}) evidenciou decréscimos significativos nos grupos estudados exceto no **Grupo I** (Controle). As diminuições observadas em g.seg⁻¹ foram: **Grupo II** (diazepam), de $30,37 \pm 7,10$ para $21,50 \pm 6,03$ com redução de 29,21%; **Grupo III** (midazolam), de $33,62 \pm 2,39$ para $24,62 \pm 7,48$, redução de 26,77%; **Grupo IV** (propofol)₂₅, de $34,55 \pm 3,86$ para $28,50 \pm 5,97$, redução de 17,51% e **Grupo IV** (propofol)₅₀, de $34,55 \pm 3,86$ para $27,57 \pm 5,86$, com redução de 20,20%. Todas as drogas ensaiadas diminuíram a contratilidade miocárdica (dT/dt_{max}) $p < 0,05$, sem diferença significativa entre a intensidade com que cada uma, isoladamente, determinou tal efeito depressor ($p > 0,05$).

DESCRITORES: Diazepam na contratilidade miocárdica. Midazolam na contratilidade miocárdica. Propofol na contratilidade miocárdica. Miocárdio, contratilidade.

INTRODUÇÃO

Grande número de trabalhos já foi realizado com o objetivo de determinar a ação de drogas utilizadas em anestesia, na contratilidade miocárdica, com resultados por vezes controversos.

CHAI & WANG⁴, em 1966, demonstraram que o diazepam atua no coração, deprimindo moderadamente a força contrátil, frequência cardíaca e pressão arterial após infusão venosa em gatos anestesiados; concluíram que tais efeitos provinham

Trabalho realizado no Laboratório de Cirurgia do Serviço do Coração do Hospital São Francisco de Assis/CMC/SSVP. Belo Horizonte, MG, Brasil. Apresentado ao 22º Congresso Nacional de Cirurgia Cardíaca. Brasília, DF, 30 de março a 1º de abril, 1995.

* Do Hospital São Francisco de Assis, Belo Horizonte.

Endereço para correspondência: Carlos Geraldo S. de Medeiros, Rua XXIII, nº 115, Q6, Bairro Nova Campo Grande. CEP: 79105-040 - Campo Grande, MS, Brasil. Tel. (067) 763.1688

de sua ação sobre os mecanismos centrais de controle cardiovascular.

PRINDLE *et alii*¹⁷, em 1970, não observaram tais ações depressoras relacionadas ao uso do diazepam, em preparações de músculos papilares de gatos. Por outro lado, ABEL *et alii*¹, no mesmo ano, em modelo experimental canino, após infusão da droga, evidenciaram melhora da força contrátil do miocárdio e creditam tal efeito inotrópico positivo ao aumento do fluxo coronariano, fato posteriormente contestado por DANIEL⁷.

JONES *et alii*¹⁴, em 1979, publicaram resultados de trabalhos experimentais em cães, onde demonstram efeito depressor do miocárdio após administração de midazolam.

RUIZ *et alii*²⁰, em 1989, observaram uma relação depressora dose/efeito do diazepam sobre o miocárdio e atribuíram tal relação à interferência negativa da droga no potencial de ação cálcio-dependente da fibra miocárdica, propondo que o diazepam possuía atividade antagonista do cálcio, residindo aí, provavelmente, seu mecanismo de atuação na função contrátil.

GONZALES *et alii*¹¹, em 1990, em coração isolado de ratos, observaram respostas diferentes da contratilidade miocárdica (aumento e diminuição), na dependência das concentrações de diazepam, e midazolam. MARTY & NITENBERG¹⁵, 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.

HERNÁNDEZ¹³, em 1991, e CARVALHO³, em 1993, mostraram, em corações isolados de ratos, inibição da contratilidade miocárdica após infusão de diazepam, reafirmando conceitos anteriormente exarados.

A afirmação de que o propofol determina hipotensão pela diminuição da contratilidade miocárdica^{2, 18} foi contestada por outros autores, que atribuíram tal efeito à dose empregada, à velocidade de infusão, à diminuição da resistência vascular periférica, da frequência cardíaca e/ou do fluxo coronariano^{6, 5, 12, 16}.

Os efeitos depressores acima citados, trazendo prejuízo ao desempenho do ventrículo esquerdo, podem aumentar a morbimortalidade de pacientes que se submetem a tratamento cirúrgico para correção de anomalias cardíacas.

O presente trabalho tem por objetivo avaliar os efeitos dos benzodiazepínicos (diazepam e midazolam) e do propofol na contratilidade miocárdica, em coração isolado de ratos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 40 ratos albinos, raça Wistar, provenientes do biotério do Serviço do Coração do Hospital São Francisco de Assis/CMC/SSVP, em Belo Horizonte/MG.

Após anestesia dos animais por inalação de éter sulfúrico em campânula fechada, procedeu-se à toracotomia ampla, heparinização com 500 unidades de heparina sódica em veia cava inferior, canulação da aorta com cateter plástico 18 F, evitando-se lesão da valva aórtica e, finalmente, drenagem do ventrículo esquerdo pela introdução de cateter plástico 22 F em átrio esquerdo e valva mitral, exteriorizado pelo ápice do coração, de modo a não lesar vasos coronários importantes. A seguir, o coração foi excisado e conectado a sistema de Langendorff com líquido de perfusão de Krebs-Henseleit-K-H (Tabela 1), gaseificado com mistura de 95% de O₂ e 5% de CO₂, mantendo-se constantes a temperatura (37,0 ± 0,5 graus Celcius) mediante utilização de permutador térmico (FLVMEN Produtos Médicos Ltda) e a pressão de perfusão (90 cm de H₂O).

O coração, depois de perfundido por 15 minutos para recuperação e estabilização de suas atividades, foi conectado ao sistema de registro de contratilidade (Force Displacement Transducer, Model FT 03-GRASS Instrument Company), acoplado ao ápice do coração por dispositivo composto de roldanas com microrrolamentos.

Os registros da tensão miocárdica e frequência cardíaca foram processados por biomonitor (BESE/Bio-engenharia DH 073) e impressos em papel para análise e estudo comparativo, em impressora matricial EPSON LQ-1070. A medida do fluxo coronariano foi obtida pela aferição do volume minuto efluente das cavidades cardíacas, recolhido em frasco de vidro graduado.

Os 40 corações distribuídos em 4 grupos de 10, assim discriminados: **Grupo I (controle)** - perfundido por 30 minutos, com registro dos parâmetros

TABELA 1
COMPOSIÇÃO DA SOLUÇÃO DE KREBS-HENSELEIT

Componentes	mM/L
NaCl	126,0
NaHCO ₃	25,0
KH ₂ PO ₄	1,2
KCl	4,8
MgSO ₄	1,2
CaCl ₂	2,5
Glicose	11,0

TABELA 2
VARIACÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (bpm) - RESULTADOS EM MÉDIAS

Grupos	Controle	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)		
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)		
IV ₂₅	317 (33,68)	297 (32,77)	286 (29,84)	283 (29,66)	264 (21,57)	260 (24,80)	-	-	-		
IV ₅₀	317 (33,68)	256 (25,17)	259 (14,94)	255 (19,35)	249 (20,87)	237 (18,21)	-	-	-		

() Desvio Padrão

[] Valores de p < 0,05

* Não houve variação estatisticamente significativa nível de significância 0,05

pesquisados após 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos; **Grupo II (diazepam)** - após os registros de controle, recebeu dose única de 50 mcg de diazepam diluídos em 0,1 ml de solução de K-H, injetada a montante da cânula inserida na aorta. Os registros foram feitos após 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos da infusão da droga; **Grupo III (midazolam)** - diferiu do grupo acima pela substituição do diazepam por midazolam, na dose única de 25 mcg diluída em 0,1 ml de solução de K-H; **Grupo IV (propofol)** - após os registros de controle, recebeu 25 mcg de propofol diluídos em 0,1 ml de solução de K-H, obtendo-se os parâmetros estudados após 1, 3, 5, 10 e 15 minutos da sua administração (IV₂₅); logo em seguida, 50 mcg de propofol diluídos em 0,1 ml de solução de K-H foram infundidos, registrando-se os mesmos parâmetros em idênticos intervalos de tempo (IV₅₀).

Foram estudadas as variações ocorridas na frequência cardíaca (bpm), tensão miocárdica (g),

velocidade máxima de encurtamento da fibra miocárdica-dT/dt_{max} (g seg⁻¹) e do fluxo coronariano (ml/min). Os resultados foram submetidos a análise de variância e teste T de Student. O nível de significância foi de 0,05.

RESULTADOS

Como demonstram os resultados em médias expostos na Tabela 2, a frequência cardíaca diminuiu de forma significativa nos grupos estudados, exceto no **Grupo II (diazepam)**. Nos demais, observaram-se as seguintes variações, em batimentos por minuto (BPM): **Grupo I (controle)**, de 270 ± 29,22 para 240 ± 17,78 com redução percentual de 11,11%, mais acentuadas nos minutos 5º (p<0,04) e 15º (p<0,007); **Grupo III (midazolam)**, de 305 ± 41,00 para 261 ± 48,03, com redução de 14,43%, ocorrendo os decréscimos mais significantes nos

TABELA 3
VARIACÃO DA TENSÃO MIOCÁRDICA (g) - RESULTADOS EM MÉDIAS

Grupos	Controle	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)		
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)		
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)	-	-	-		
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)	-	-	-		

() Desvio Padrão

[] Valores de p<0,05

* Não houve variação estatisticamente significativa nível de significância 0,05

26,77% e variações significantes nos minutos 3^o ($p < 0,006$), 5^o ($p < 0,04$), 10^o ($p < 0,01$), 15^o ($P < 0,001$), 20^o ($p < 0,01$), 25^o ($p < 0,03$) e 30^o ($p < 0,03$); **Grupo IV com propofol** na dose de 25 mcg (IV_{25}), de $34,55 \pm 3,86$ para $28,50 \pm 5,97$ com redução de 17,51%; as diminuições significantes da dT/dt_{max} ocorreram nos minutos 1^o ($p < 0,0001$), 3^o ($p < 0,03$) e 5^o ($p < 0,01$) mantendo-se neste platô mais baixo sem variações significantes, nos minutos 10^o e 15^o. **Grupo IV com propofol** na dose de 50 mcg (IV_{50}), de $34,55 \pm 3,86$ para $27,57 \pm 56,86$ com redução de 20,20%, observando-se diminuição significativa do parâmetro em apreço, nos minutos 1^o ($p < 0,0008$) e 5^o ($p < 0,02$).

O fluxo coronariano, conforme resultados em médias, especificados na Tabela 5, e expresso em ml/min, apresentou diminuições estatisticamente significantes em todos os grupos, como se segue: **Grupo I (controle)**, de $13,30 \pm 2,86$ para $11,50 \pm 2,68$ com redução de 15,53% e variações significantes nos minutos 15^o ($p < 0,007$) e 25^o ($p < 0,02$); **Grupo II (diazepam)**, de $8,85 \pm 2,46$ para $6,55 \pm 2,22$ com redução de 25,99%; as variações são significantes nos minutos 1^o ($p < 0,04$), 3^o ($p < 0,001$),

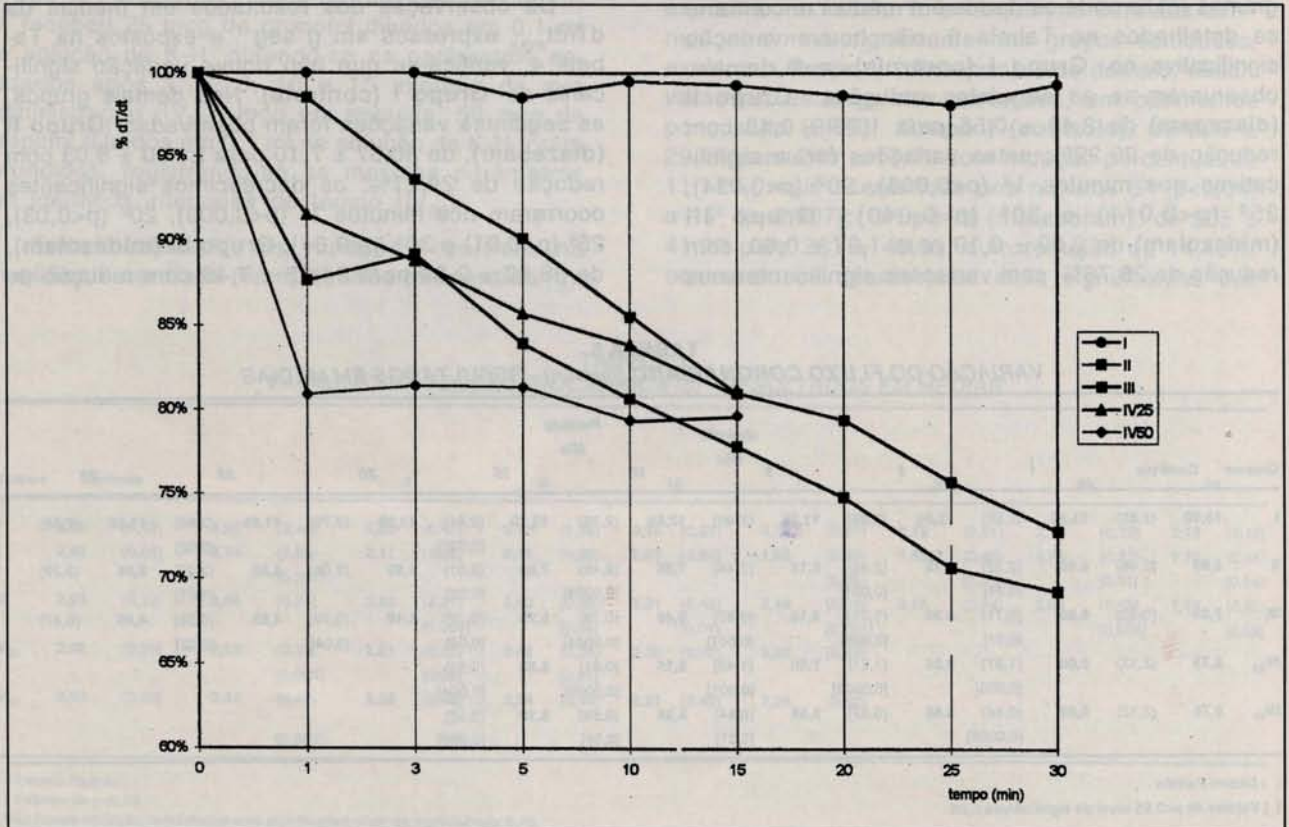
10^o ($p < 0,0004$), 15^o ($p < 0,01$) e 25^o ($p < 0,01$); **Grupo III (midazolam)**, de $7,20 \pm 0,63$ para $4,80 \pm 0,67$ com redução de 33,33%, sendo os decréscimos significantes durante o experimento, exceto no 30^o minuto ($p < 0,29$); **Grupo IV com propofol** na dose de 25 mcg (IV_{25}) e com **propofol** na dose de 50 mcg (IV_{50}), exceto no 3^o minuto deste último, todos os demais tempos evidenciaram decréscimos significantes do parâmetro em pauta, sendo uma redução de 43,59% para o IV_{25} e de 47,69% para o IV_{50} .

O Gráfico 1 ilustra as alterações apresentadas pela contratilidade miocárdica (dT/dt), ao longo de todo o experimento entre os grupos estudados, em valores percentuais.

COMENTÁRIOS

A injeção de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (diazepam), na dose de 50 microgramas, determinou reduções significantes ($p < 0,05$) da tensão miocárdica, dT/dt_{max} e fluxo

GRÁFICO 1
VARIÇÃO PERCENTUAL DA CONTRATILIDADE MIOCÁRDICA (dT/dt)
MUDANÇAS NA CONTRATILIDADE MIOCÁRDICA (dT/dt), EM VALORES PERCENTUAIS, NOS DIVERSOS GRUPOS ESTUDADOS



coronariano, quando cotejadas com os valores iniciais (controles), com queda para os seguintes valores percentuais, respectivamente: 70,84%, 69,21% e 73,50%. É interessante assinalar que estas modificações do desempenho cardíaco ocorreram com dose relativamente baixa da droga, que, relacionada ao fluxo coronariano no momento da infusão (8,85 ml/min), correspondeu a 5,64 mcg/ml estando, portanto, dentro da faixa de concentrações de uso clínico corrente compreendida entre 5 e 32 mcg/ml⁸. Os resultados por nós obtidos com o uso do diazepam confirmam as conclusões de CHAI & WANG⁴, em 1966, TAYLOR *et alii*²², em 1970, DANIEL *et alii*⁷, em 1975, SUGIMOTO *et alii*²¹, em 1978, GONZALES *et alii*¹¹, em 1990, e CARVALHO³, em 1993. Diferem, contudo, das conclusões de PRINDLE *et alii*¹⁷ e ABEL *et alii*¹, ambos em 1970, que demonstraram ação inócua ou até mesmo inotrópica positiva após uso do diazepam.

A infusão de [8-cloro-6 (2-fluorofenol)-1-metil-4H-imidazol (1,5-a) (1,4)] benzodiazepina (midazolam), na dose de 25 mcg, 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, aquém, portanto, da concentração plasmática determinada por dose de 0,3 mg kg⁻¹, de uso corrente na prática anestésica (0,4 a 2,0 mg kg⁻¹)⁸. Os dados aqui apresentados confirmam os resultados obtidos por JONES *et alii*¹⁴, em 1979, e por REVES *et alii*¹⁹, em 1984, que descreveram efeitos depressores do miocárdio decorrentes do uso de midazolam. Não repetimos, por outro lado, os resultados publicados por MARTY *et alii*¹⁵, em 1990, que não observaram aquela ação depressora que justificasse o efeito hipotensor determinado pelo uso do 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 de controle, respectivamente: 82,54%, 82,91%, 82,12% e 58,37%. A infusão de propofol na dose de 50 microgramas, quando correlacionado com os registros controles, diminuiu ainda mais os valores

supracitados. Após esta segunda dose, os novos valores percentuais atingidos, referentes aos parâmetros acima mencionados foram, respectivamente: 75,76%, 79,52%, 79,60% e 55,01%. As modificações assinaladas ocorreram com doses (25 mcg e 50 mcg) que relacionadas aos fluxos coronarianos já referidos, no momento de suas injeções, determinaram concentrações de 2,57 mcg/ml e 9,09 mcg/ml, respectivamente, bem abaixo, portanto, daquelas obtidas (24 a 30 mcg/ml) com o uso de doses usualmente empregadas em anestesia (1,6 a 2,5 mg kg⁻¹)⁹. Estes resultados confirmam aqueles publicados por BRUSSEL *et alii*², em 1989, PUTTICK *et alii*¹⁸, em 1992, que relataram efeitos depressores do miocárdio pelo uso do propofol. Por outro lado, diferem dos resultados apresentados por COATES *et alii*⁶, em 1985, CLAEYS *et alii*⁵, em 1988, GOODCHILD *et alii*¹², em 1989 e MOUREN *et alii*¹⁶, em 1994, que não evidenciaram alterações significantes da contratilidade miocárdica, ou não observaram depressão miocárdica que justificasse os efeitos hipotensores resultantes do uso da droga.

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 de homeostasia decorrentes da interação entre o desempenho cardíaco e o sistema neuro-humoral de controle circulatório, notadamente a atividade simpática e a liberação adrenérgica. Este efeito depressor aqui observado, no entanto, pode tornar-se muito mais evidente em situações clínicas e experimentais que associem o emprego de outras substâncias cardiopresoras, como as soluções cardioplégicas, justificando, neste caso, a "síndrome do coração bêbado" descrita por GOMES *et alii*¹⁰, a partir de investigações experimentais. Mais importante, é a diferente sensibilidade dos corações gravemente comprometidos, especialmente operados, obviamente mais susceptíveis à depressão por essas drogas.

Pode-se concluir, da presente investigação, que todas as drogas ensaiadas (diazepam, midazolam e propofol) deprimiram de forma significativa ($p < 0,05$) a função contrátil do miocárdio. A análise estatística não mostrou diferenças significativas ($p > 0,05$) entre a intensidade com que cada droga determinou sua ação depressora no coração isolado. 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 ($p < 0,05$).

RBCCV 44205-278

MEDEIROS, C. G. S.; PONTES, J. C. D. V.; GOMES, O. M. - Comparative analysis of diazepam, midazolam and propofol effects in myocardial contractility: isolated rat's hearts study. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 10 (4): 198-205, 1995.

ABSTRACT: Cardiac rate, myocardial tension, coronary flow and myocardial contractility (dT/dt) variations were registered in a population of forty Wistar rats. In all animals, after ether anesthesia, the hearts were removed and perfused with 95% O₂ and 5% CO₂ enriched Krebs-Henseleit (K-H) solution, under 90 cm H₂O constant pressure and temperature of 37,0 ± 0.5 °C, until complete stabilization, for control values registration. The hearts were distributed into four groups: Group I were perfused with K-H solution, gathering the data of cardiac performance after 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, and 30 minutes. In the other three groups, these data were also registered in the same times, after they were treated with 50 mcg of diazepam (Group II), 25 mcg of midazolam (Group III) and 25 mcg followed by 50 mcg of propofol (Group IV₂₅ and IV₅₀). The cardiac rate underwent significant variation in the groups studied except Group II. Myocardial tension varied to a negative degree in the groups, except for Groups I and IV (propofol 50 mcg). In relation to myocardial contractility (dT/dt), except Group I, all groups underwent decreases. The coronary flow exhibited decreases in all groups studied. The observed variations were statistically significant (p<0.05). It is concluded that the drugs tested (diazepam, midazolam and propofol) determine statistically significant decrease of the myocardial contractility, without difference concerning the intensity of depression degree among all studied groups.

DESCRIPTORS: Diazepam in myocardial contractility. Midazolam in myocardial contractility. Propofol in myocardial contractility. Myocardial contractility.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABEL, R. M.; REIS, R. L.; STAROSCIK, R. N. - The pharmacological basis of coronary and systemic vasodilator actions of diazepam. *Br. J. Pharmacol.*, 39: 261-274, 1970.
- BRÜSSEL, R. M.; THEISSEN, J. L.; VIGFUSSON, G.; LUNKENHEIMER, P. P.; VAN AKEN, H.; LAWIN, P. - Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesth. Analg.*, 69: 35-40, 1989.
- CARVALHO, J. I. - Efeito do 7-cloro-1, 3-dihidro-1-metil-5-fenil-2h-1, 4-benzodiazepin-2-ona (diazepam) na contratilidade miocárdica e na resposta à dopamina: estudo em corações isolados de ratos. Belo Horizonte, 1993. Tese Mestrado - Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Serviço do Coração do Hospital São Francisco de Assis/CMC/SSVP].
- CHAI, C. Y. & WANG, S. C. - Cardiovascular actions of diazepam in the cat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 154: 271-280, 1966.
- CLAEYS, M. A.; GEPTS, E.; CAMU, F. - Haemodynamics changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br. J. Anaesth.*, 60: 3-9, 1988.
- COATES, D. P.; PRYS-ROBERTS, C.; SPELINA, K. R.; MONK, C. R.; NORLEY, I. Propofol (diprivan) by intravenous infusion with nitrous oxide: doses requirements and haemodynamics effects. *Postgraduate Med. J.*, 61 (Supl. 3): 76-79, 1985.
- DANIEL, H. B. - Cardiovascular effects of diazepam and chlorodiazepoxide. *Europ. J. Pharmacol.*, 32: 58-65, 1975.
- DUNDEE, J. W. & WYANT, G. M. - As Benzodiazepinas. In: *Anestesia Intravenosa*. 2 ed. Rio de Janeiro, Editora Revinter, 1993. p. 171-191.
- DUNDEE, J. W. & WYANT, G. M. - Propofol. In: *Anestesia intravenosa*, 2. ed. Rio de Janeiro, Editora Revinter, 1993. p. 159-170.
- GOMES, O. M. & MORAES, D. J. - Síndromes de proteção miocárdica. *Coração*, 2: 3-5, 1992.
- GONZALES, R.; ZEEGER, A.; EIGENHUIS, J. J.; LEWIN, R. S.; VAN WILGENBURG, H. A. - Comparative study of diazepam and midazolam induced actions in isolated rat hearts. *Europ. J. Pharmacol.*, 183: 2082, 1190.
- GOODCHILD, C. S. & SERRAO, J. M. - Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *Br. J. Anaesth.*, 63: 87-92, 1989.
- HERNÁNDEZ J. - The negative inotropic effect of diazepam in rat right ventricular strips. *J. Pharm. Pharmacol.*, 43: 879-882, 1991.
- JONES, D. J.; STEHLING, L. C.; ZANDER, H. L. - Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. *Anesthesiology*, 51: 430-434, 1979.
- MARTY, J. & NITENBERG, A. - The use of midazolam

- and flumazenil in cardiovascular diagnostic and therapeutic procedures. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **92** (Supl.): 33-34, 1990.
- 16 MOUREN, S.; BARON, J. F.; ALBO, E.; SZEKELY, B.; ARTHAUD, M.; VIARS, P. - Effects of propofol and thiopental on coronary blood flow and myocardial performance in an isolated rabbit heart. *Anesthesiology*, **80**: 34-41, 1994.
- 17 PRINDLE, K. H.; GOLD, H. K.; CARDON, P. V.; EPSTEIN, S. E. - Effects of psychopharmacologic agents on myocardial contractility. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **173**: 133-137, 1970.
- 18 PUTTICK, A. M.; DIEDERICKS, J.; SEAR, J. W.; GLEN, J. B.; FOËX, P.; RYDER, W. A. - Effects of graded infusion rates of propofol on regional and global left ventricular function in dog. *Br. J. Anaesth.*, **69**: 375-381, 1192.
- 19 REVES, J. G.; KISSIN, I.; FOURNIER, S. - Negative inotropic effects of midazolam. *Anesthesiology*, **60**: 517-518, 1984.
- 20 RUIZ, F.; HERNÁNDEZ, J.; PÉREZ, D. - The effect of diazepam on ventricular automaticity induced by local injury: evidence of involvement of "peripheral-type" benzodiazepine receptors. *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**: 306-310, 1989.
- 21 SUGIMOTO, J.; NAGATA, M.; IKEDA, Y. - The effects of diazepam on rat isolated heart muscle. *Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.*, **5**: 655-663, 1978.
- 22 TAYLOR, P.L.; DANNIEL, H.B.; BAGWELL, E.E. - Studies on the myocardial and metabolic effects of diazepam in the dog. *Pharmacologist*, **12**: 2333-2335, 1970.