

Efeitos Hemodinâmicos do Etomidato, Midazolam e Tiopental. Estudo em Indução no Homem e em Coração Perfundido de Ratos

Violeta Brandão Saldanha¹, Ana Maria Chagas², Baltazar Schirmer²,
Edison Correa Azzolin³ & Paulo Roberto Gai⁴

Saldanha V B, Chagas A M, Schirmer B, Azzolin E C, Gai P R – Hemodynamic effects of etomidate, midazolam and thiopental during Induction in man and on the isolated heart of rats

The authors intended to compare etomidate, midazolam and thiopental regarding their effects on the cardiovascular system, time for induction of anesthesia, and possible side effects. All of the drugs were used as induction agents during general anesthesia. The study was divided in two parts: a clinical and a laboratorial phase. In the first part, 30 patients were studied, divided in three groups of 10 patients each. These patients had received intravenous fentanyl (0.1 mg) and atropine (0.5 mg) as preanesthetic medication and were given etomidate (0.3 mg.kg⁻¹), midazolam (0.3 mg.kg⁻¹) and thiopental (4 mg.kg⁻¹) for induction of anesthesia. The parameters evaluated in those patients were the cardiac rate, the systolic and diastolic blood pressures, the time for anesthesia induction, the pain on injection and the occurrence of phlebitis. Patients receiving etomidate showed greater cardiovascular stability comparing with the other groups. Tachycardia and a slight arterial pressure rise occurred at the moment of tracheal intubation, this fact was most evident with midazolam. In the laboratorial part we studied the effects of these three drugs on the isolated and perfused hearts of 30 rats. After statistical analysis, the results obtained with the *in vitro* preparations detected significant bradycardia with the three drugs, although with thiopental this response was more evident after using higher doses. The three drugs induced depression of the myocardial activity, depending on the dosage used.

Key Words: ANESTHETIC TECHNIQUES, Venous: induction; ANESTHETICS, Venous: etomidate, midazolam thiopental

O etomidato, sintetizado em 1972, e derivado imidazólico fenetil carboxilado¹ apresentado como sal ácido, liofilizado, com pH 3,0. Quando admi-

nistrado em doses clínicas (0,2 mg.kg⁻¹) produz rápida e fugaz hipnose (5 a 6 rein), ação essa semelhante a do tiopental, mas não possui qualquer propriedade analgesia. É hidrolisado rapidamente por esterases plasmáticas e hepáticas, originando metabólitos inativos, sendo 70% excretado pela urina². Este medicamento pode produzir mioclonias que podem ser diminuídas pelo uso de medicação pré-anestésica, como, por exemplo, meperidina, diazepam e atropina^{3,4} e fentaniol⁵. Dor a injeção é um efeito colateral que esta presente quando se utilizam veias de pequeno calibre para administra-lo^{2,6}.

O midazolam sintetizado por Fryer e Walser é um imidazolbenzodiazepínico utilizado em anestesiologia como sedativo e agente indutor da anestesia geral⁷. Possui pKa de 6,15, solúvel e estável em solução aquosa^{1,2,8} de curto período de latência e curta duração de ação¹. É eliminado de forma rápida num período

Trabalho realizado na Casa de Saúde e no Hospital de Caridade Dr. Astrogildo Cesar de Azevedo e Depto. de Fisiologia da Universidade Federal de Santa Maria.

- 1 Prof Adjunto
- 2 Prof Titular
- 3 Médico Residente
- 4 Anestesiologista

Correspondência para Violeta Brandão Saldanha
Rua Gaspar Martins, 1790
97060 - Santa Maria - ES

Recebido em 30 de março de 1991
Aceito para publicação em 22 de maio de 1991

©1991, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

do compreendido entre 1 e 3 horas e apresenta como produto de metabolização o1-hidroximetilimidazolam e 4-hidroximidazolam, que são farmacologicamente ativos, mas com menor atividade que a droga de origem, sendo posteriormente conjugados com o ácido glicurônico, formando um produto inativo^{1,9,10} que será eliminado pela urina.

O tiopental sódico pertence ao grupo dos tiobarbitúricos, com ação hipnótica de instalação rápida e de curta duração, sendo utilizado como agente indutor de anestesia geral. Produz depressão cardiorrespiratória e apresenta várias contra-indicações: portadores de porfíria, de doença de Addison, distrofias, mixedema etc.

Considerando essas restrições ao uso do tiopental sódico, a introdução do etomidato e midazolam como drogas hipnóticas abre novas perspectivas para a utilização dos mesmos como agentes indutores da anestesia. Desta forma, o presente estudo visa comparar os efeitos dessas drogas sobre a pressão arterial sistêmica e a frequência cardíaca e respiratória, bem como o tempo de indução anestésica e efeitos colaterais, em pacientes que receberam fentanil e atropina como medicação pré-anestésica. Também foram avaliadas as repercussões dessas drogas sobre o coração isolado e perfundido de ratos, como forma de detectar possível efeito direto no miocárdio.

METODOLOGIA

O presente trabalho foi dividido em duas etapas:

1ª etapa, clínica: Utilizaram-se pacientes estado físico ASA I e II, submetidos à cirurgia eletiva. Nesses pacientes avaliaram-se: pressões arteriais sistólica e diastólica, frequências cardíaca e respiratória (imediatamente antes, 1, 3 e 5 minutos após a administração e.v.), e efeitos colaterais, sendo distribuídos em três grupos distintos, onde no 1º grupo utilizou-se etomidato ($0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$), no 2º midazolam ($0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) e no 3º tiopental (4 mg.kg^{-1}). Nos três grupos os pacientes foram previamente (10 minutos antes da indução) medicados com fentanil (0,1 mg) e atropina (0,5 mg), pela via venosa.

2ª etapa, laboratorial: Nesta fase foram utilizados 30 ratos Wistar, que foram sacrificados por concussão cervical. Logo após efetuou-se a toracotomia, com retirada do coração, o qual foi colocado em um recipiente com Ringer Locke oxigenado, numa temperatura de 37°C , para o isolamento dos vasos e cateterização da artéria aorta, que foi conectada ao aparelho de perfusão de Langendorff. O líquido perfusor era constituído de NaCl, KCl, CaCl_2 , H_2O , NaHCO_3 , NaPO_4 , $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$. No ápice cardíaco prendeu-se um

transdutor de força para avaliação da amplitude e frequência cardíacas, onde foram avaliados etomidato e midazolam nas doses de 0,25, 0,5, 1,2 e 4 μg e de tiopental nas doses de 5, 10, 20, 40 e 80 μg para relação dose-efeito. Os dados obtidos nas duas etapas foram analisados pelo teste "t" de Student¹² (Figura 1).

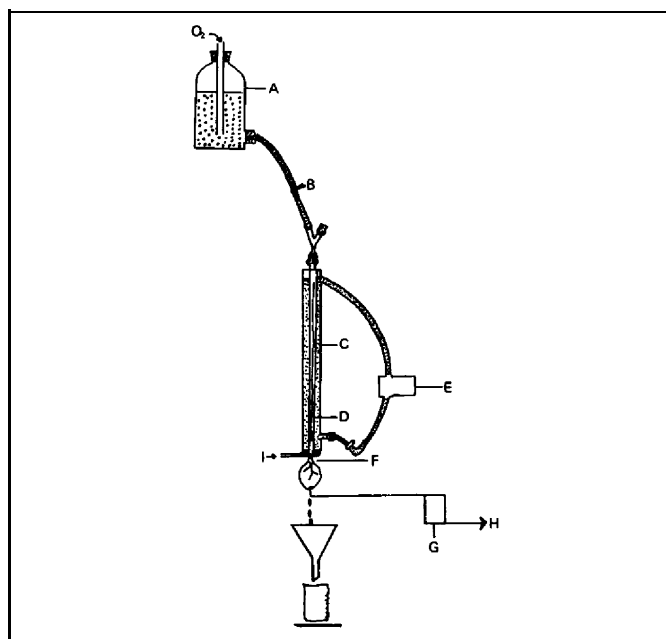


Fig. 1 Representação esquemática da perfusão do coração em ratos Wistar. A - frasco de Mariotte com Ringer Locke oxigenado. B - Pinças reguladoras de fluxo. C - Câmara do aquecimento do líquido nutritivo. D - Termômetro. E - Serpentina de aquecimento. F - Cânula de perfusão cardíaca. G - Transdutor de força. H - Eletrofisiógrafo. I - Via de administração das drogas em estudo.

RESULTADOS

Analisando-se os dados obtidos na fase clínica do presente estudo, observou-se que a frequência cardíaca apresentou um aumento após cinco minutos da administração de etomidato, persistindo até completar 75 minutos. Em relação ao midazolam, o aumento foi significativo aos três minutos de sua administração, retornando aos níveis anteriores em 75 minutos. O tiopental sódico foi o que **menos interferiu** na frequência cardíaca (Figura 2), proporcionando estabilidade dos batimentos cardíacos.

O tempo de indução anestésica foi maior com o midazolam ($140,5 \pm 7$ segundos) e etomidato ($123,7 \pm 5$ segundos), em comparação ao tiopental sódico (65 ± 4 segundos), observação esta estatisticamente significativa (Figura 3).

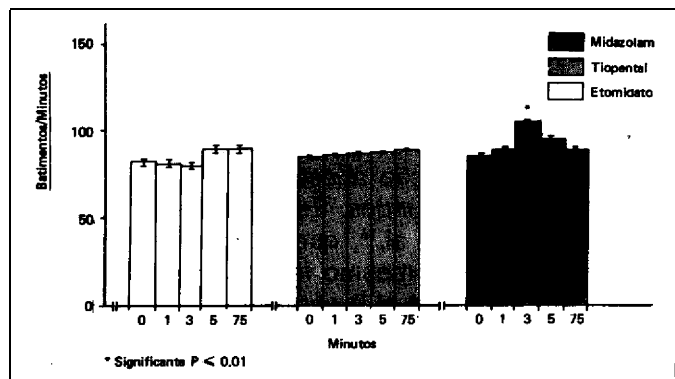


Fig. 2 Representação gráfica da frequência cardíaca expressa em batimentos/minutos, de pacientes pré-medicados com fentanil (0,1 mg) e atropina (0,5 mg), aos quais foram administrados midazolam, tiopental sódico e etomidato, respectivamente.

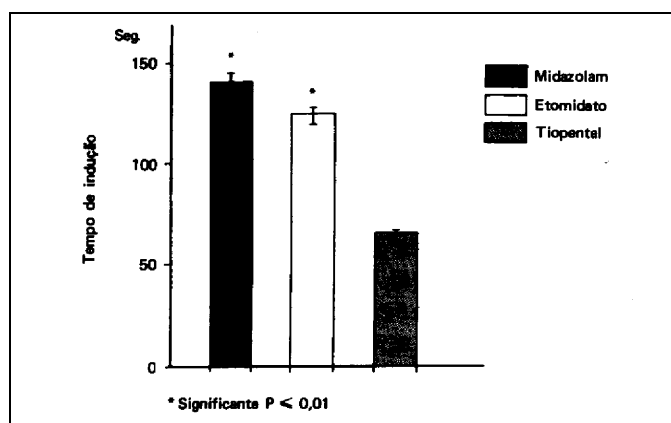


Fig.3 Representação gráfica do tempo de indução, expresso em milímetros, de pacientes pré-medicados com fentanil (0,1 mg) e atropina (0,5 mg), aos quais foram administrados midazolam, tiopental sódico e etomidato, respectivamente.

Em relação à análise *in vitro*, observou-se que o etomidato e midazolam desencadearam efeito bradicardizante, dose-dependente, sendo mais evidente com o primeiro (Figura 4). Com o tiopental sódico ocorreu efeito semelhante, porém a partir de doses mais elevadas (Figura 5). Pelo visto, os três fármacos em estudo produziram bradicardia significativa, dependente da dose empregada (Figuras 4 e 5). Os efeitos sobre a amplitude do músculo cardíaco não foram significativos em relação ao aumento da dose desses fármacos, porém houve diminuição da mesma, mais pronunciada com midazolam e etomidato do que com o barbitúrico (Figuras 6 e 7).

O comportamento da pressão arterial sistólica foi bastante semelhante entre os pacientes que receberam tiopental sódico e midazolam. Entretanto, se observados os valores controle, a diminuição com o

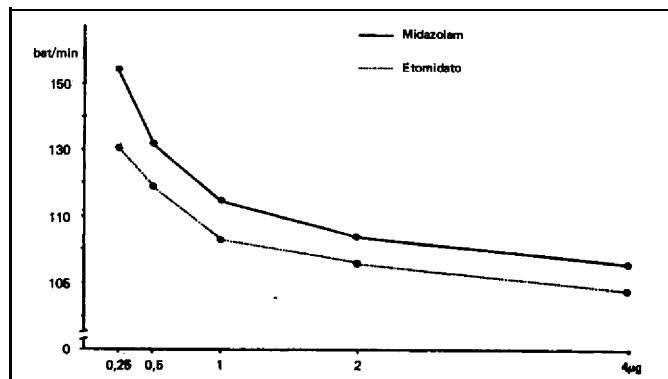


Fig. 4 Representação gráfica da frequência cardíaca *in vitro* de ratos Wistar, expressa em batimentos/minutos, após doses crescentes e consecutivas de midazolam e etomidato.

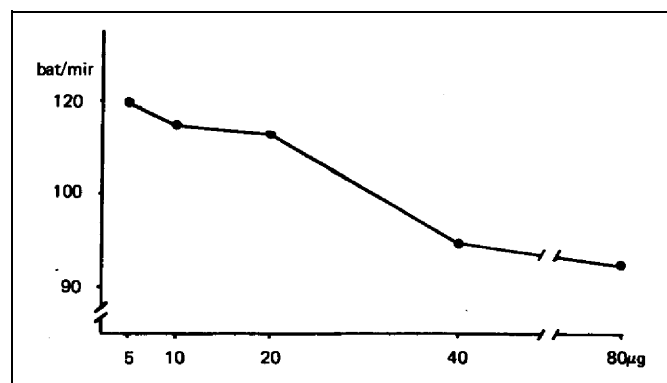


Fig. 5 Representação gráfica da frequência cardíaca *in vitro* de ratos Wistar, expressa em batimentos/minutos, após doses crescentes e consecutivas de tiopental sódico.

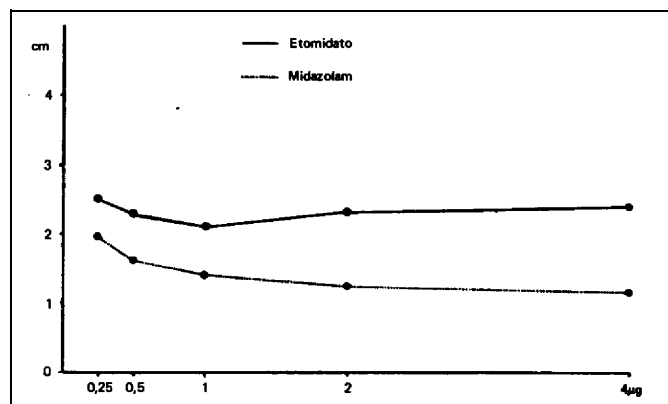


Fig. 6 Representação gráfica da amplitude cardíaca *in vitro* de ratos Wistar, expressa em centímetros, após doses crescentes e consecutivas de midazolam e etomidato.

primeiro foi mais evidente (Figura 8). A queda da pressão arterial diastólica causada pelo midazolam e tiopental, se comparada com a do etomidato, foi mais pronunciada e significativa. Analisando os valores

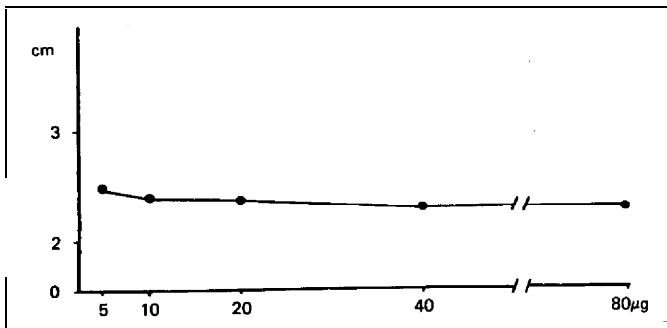


Fig. 7 Representação da amplitude cardíaca *in vitro* de ratos Wistar, expressa em centímetros, após doses crescentes e consecutivas de tiopental sódico.

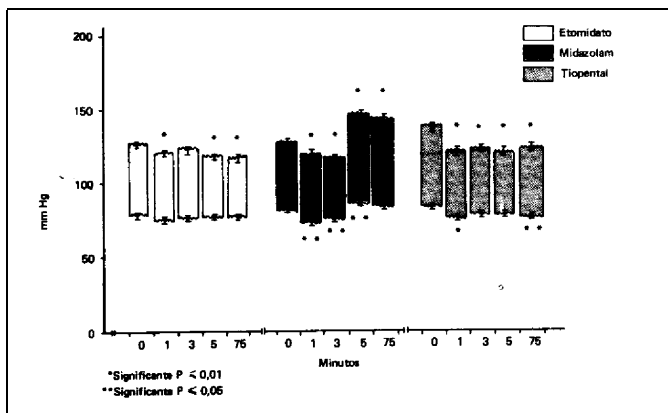


Fig. 8 Representação gráfica de pressão arterial expressa em milímetros de mercúrio, de pacientes pré-medicados com fentanil (0,1 mg) e atropina (0,5 mg), aos quais foram administrados midazolam, tiopental sódico e etomidato, respectivamente.

controle para os três fármacos, a diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica foi menos pronunciada em pacientes que usaram etomidato (Figura 8).

Os pacientes que receberam por via venosa os três fármacos em estudo não apresentaram efeitos colaterais como mioclonias, dor à injeção e/ou aparecimento de flebites, possivelmente porque nos referidos pacientes foram observadas uma velocidade de injeção lenta (60 segundos) e a utilização de uma veia calibrosa no antebraço dos mesmos.

DISCUSSÃO

Este estudo comparou as respostas hemodinâmicas de pacientes durante a indução anestésica venosa com midazolam, etomidato e tiopental sódico, e também no coração isolado e perfundido de ratos:

Todos os pacientes receberam, por via venosa, fentanil e atropina como medicação pré-anestésica. O primeiro, para obtenção de analgesia de base, e o segundo para evitar o efeito colinérgico bradicardizante do fentanil^{11,13}.

O tempo de indução anestésica com o etomidato foi de $123,7 \pm 5$ segundos. Esses valores diferem do estudo de Vianna et al.¹⁴, que encontraram 48 ± 22 segundos para esse mesmo fármaco. Em relação ao midazolam, Jensen et al.¹⁵ encontraram um tempo de indução de 78 ± 15 segundos, também diferentes do observado no presente estudo, para essa droga, e que foi de $140,5 \pm 7$ segundos. No ensaio clínico foi evidenciado que as melhores respostas quanto ao tempo de indução anestésica foram as encontradas com o tiopental sódico (65 ± 4 segundos), seguido pelo etomidato e midazolam. A diferença entre o primeiro e os outros dois fármacos foi significativa.

Os achados durante a perfusão cardíaca mostraram que, após a primeira dose de etomidato (0,25 µg) e midazolam (0,25 µg), ocorreu bradicardia imediata e fugaz, seguindo-se uma estabilização da frequência cardíaca, em níveis próximos aos anteriores. Também foi observado que a resposta bradicardizante produzida por aqueles dois fármacos é dose-dependente. Para o tiopental, os resultados não foram significativos, ao utilizar-se a mesma técnica, ocorrendo bradicardia somente após o uso de doses mais elevadas (40 e 80 µg).

As variações de pressão arterial sistólica foram semelhantes entre os pacientes que receberam tiopental sódico e midazolam, durante os três primeiros minutos após suas administrações. A seguir, houve estabilização dos níveis pressóricos entre os pacientes que usaram tiopental, enquanto que se elevaram os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica aos cinco minutos de indução venosa com midazolam. Com o etomidato houve uma ligeira queda da pressão sistólica e diastólica, seguida por estabilização dos níveis pressóricos.

A queda da pressão arterial sistólica com midazolam foi maior se comparada à produzida pelo etomidato. Todavia, foi menor que a desencadeada pelo tiopental, se comparados os valores controle para cada uma dessas drogas.

A pressão arterial diastólica diminuiu nos pacientes que usaram midazolam, de modo semelhante ao ocorrido com o barbitúrico, porém maior e mais significativa se comparada à do etomidato.

Após três minutos de indução venosa com o etomidato e tiopental sódico, os pacientes apresentaram um ligeiro aumento da pressão arterial, coincidente ao momento da intubação traqueal. Paralelamente, ocor-

reu fato semelhante com a frequência cardíaca, quando com o uso do etomidato e midazolam, sendo menos pronunciado o barbitúrico. Essas alterações de pressão arterial e batimentos cardíacos indicam uma resposta reflexa as manobras de intubação traqueal e/ou analgesia insatisfatória.

A diminuição da amplitude e frequência cardíacas observadas durante a preparação *in vitro*, com o uso de etomidato e midazolam, foi mais pronunciada com os dois primeiros do que com o tiopental. Tais alterações representam um indicador da ação depressores miocárdicos dessas drogas, constituindo-se em fator de relevância clínica, especialmente em ooronariopatias e na insuficiência cardíaca.

Pela análise comparativa dos dados obtidos durante a etapa clínica e daqueles das experiências *in vitro*, conclui-se que o etomidato e o midazolam apresentaram ação depressores direta sobre o miocárdio mais pronunciada do que com o tiopental.

Saldanha V B, Chagas A M, Schirmer B, Azzolin EC, Gai P R - Efeitos hemodinâmicos do etomidato, midazolam e tiopental. Estudo em indução no homem e em coração perfundido de ratos.

Os autores visaram comparar os efeitos no sistema cardiovascular, o tempo de indução anestésica e possíveis efeitos colaterais do etomidato, midazolam e tiopental sódico, todos usados como hipnóticos e indutores da anestesia geral. Para tal, o presente trabalho foi dividido em duas etapas: uma clínica e outra laboratorial. Na primeira etapa, utilizaram-se 30 pacientes, distribuídos em três grupos de 10, que haviam recebido fentanil (0,1 mg) e atropina (0,5 mg) por via venosa, como medicação pré-anestésica e aos quais administraram-se, respectivamente, etomidato (0,3 mg.kg⁻¹), midazolam (0,3 mg.kg⁻¹) e tiopental sódico (4 mg.kg⁻¹). Os parâmetros avaliados nesses pacientes foram a frequência cardíaca, a pressão arterial sistólica e diastólica, o tempo de indução anestésica e a ocorrência de mioclônias, dor à injeção e flebitis. O grupo do etomidato mostrou uma maior estabilidade cardiocirculatória quando comparado com os demais grupos. Porém, houve taquicardia e ligeira elevação da pressão arterial no momento correspondente à intubação traqueal. Esse fato foi de maior intensidade com o midazolam. Na etapa laboratorial, procurou-se evidenciar os efeitos dessas três drogas no coração isolado e perfundido de ratos, utilizando para tal 30 animais. Pela análise estatística dos dados obtidos na preparação *in vitro*, ficou eviden-

ciada bradicardia significativa para os três fármacos, embora com o tiopental sódico essa resposta tenha sido mais pronunciada após o uso de doses mais elevadas do barbitúrico. Os três fármacos estudados desenvolveram ação depressora da atividade miocárdica, dose-dependente.

Unitermos: ANESTÉSICOS, Venoso: etomidato, midazolam, tiopental sódico; COMPLICAÇÕES: bradicardia, hipotensão; TÉCNICA ANESTÉSICA, Venosa: indução

Saldanha V B, Chagas A M, Schirmer B, Azzoli E C, Gai P R - Efectos hemodinámicos del etomidato, midazolam y tiopental. Estudio en inducción en el hombre y en corazón perfundido de ratones.

Los autores intentaron comparar los efectos en el sistema cardiovascular, el tiempo de inducción anestésica y posibles efectos colaterales, del etomidato, midazolam y tiopental sódico, todos usados como hipnóticos e inductores de la anestesia general. Para esto, el presente trabajo fué dividido en dos etapas: una clínica y la otra laboratorial. En la primera etapa, utilizaronse treinta pacientes distribuidos en tres grupos de diez, que habían recibido fentanil (0,1 mg) y atropina (0,5 mg) por via venosa, como medicación pre-anestésica y a los cuales se les administró, respectivamente, etomidato (0,3 mg.kg⁻¹), midazolam (0,3 mg.kg⁻¹) y tiopental sódico (4 mg.kg⁻¹). Los parámetros evaluados en esos pacientes fueron la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica y la diastólica, el tiempo de inducción anestésica y la ocurrencia de mioclônias, dolor a la inyección y flebitis. El grupo del etomidato mostró una mayor estabilidad cardiocirculatoria al compararlo con los restantes grupos. Sin embargo, hubo taquicardia y ligera elevación de la presión arterial en el momento correspondiente a la entubación traqueal. Este hecho fué más intenso con el midazolam. En la etapa laboratorial, se buscó evidenciar los efectos de esas tres drogas en el corazón aislado y perfundido de ratones, utilizando para esto, treinta animales. Por el análisis estadístico de los datos obtenidos en la preparación *in vitro*, quedó evidenciado bradicardia significativa para los tres fármacos, aunque con el tiopental sódico esa respuesta haya sido más pronunciada después del uso de dosis más altas de barbitúricos. Los tres fármacos estudiados desarrollaron acción depresora de la actividad miocárdica, dosis dependientes.

REFERÊNCIAS

1. Heizman P, Ziegler W H- Excretion and metabolism of 14-C-midazolam in humans following oral dosing. *Arzwmittel-Forsch* 1981; 31: 2220-3.
2. Katayama M - Etomidato: Uma nova opção na indução anestésica. *Rev Bras Anest* 1984; 34: 379-80.
3. Castiglia Y M, Vianna P T G, Lemônica L, Curi P R - Efeitos hemodinâmicos do etomidato, tiopental sódico e alfatesin durante indução anestésica e pós-intubação traqueal. *Rev Bras Anest* 1984; 34:413-7.
4. Pederneiras C, Linhares S F, Teixeira Filho N, Duarte D F - Estudo comparativo do etomidato com o tiopental sódico como agente de indução anestésica, *Rev Bras Anest* 1986; 36:7-14.
5. Maranhão M V M, Coelho V V, Maranhão M H C - Estudo comparativo entre o fentanil e o diazepam na profilaxia das mioclônias produzidas pelo etomidato. *Rev Bras Anest* 1986; 36 (Supl.): 13.
6. Conceição M J, Silva Jr. C A, Roberge F X - Etomidato como agente de indução em pediatria. *Rev Bras Anest* 1986; 36 (Supl.): 9.
7. Reves J G, Fragen R J, Vinik R, Grenblatt D J - Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62:310-4.
8. Gerecke M - Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 16:118-68.
9. Heizman P, Eckert M, Ziegler W H - Farmacocinética e biodisponibilidade do midazolam no homem. Divisão Farmacologia Clínica. Departamento de Medicina, Hospital Universitário, CH 8091, Zurique, Suíça.
10. Smith MT, Eadie M J, O'Rourke Brophy T- The pharmacokinetics of midazolam in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19:271-8.
11. Silva P - Farmacologia, 2ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan 1985: 477-8.
12. Dixon W J, Massey F J - introduction to statistical analysis, 3ª ed. New York: Mac Graw-Hill Book Company, 1969; 638.
13. Zanini A, Oga S - Farmacologia Aplicada, 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 1979:285.
14. Vianna P T G, Castiglia Y M M, Lemônica L, Reis G F F, Rebel H K, Vaz J L M, Charneca M S, Binda Neto I, Vaz A C M, Geretto P, Gozzani J L - Estudo multicêntrico aberto, não comparativo, com etomidato, em procedimentos cirúrgicos de curta duração. *Rev Bras Anest* 1986; 36:25-31.
15. Jensen S, Schou-Olesen A, Huttez M S - Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone. *Br J Anesth* 1982; 54:605-7.