

EFEITOS DO MIDAZOLAM SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR EM CÃES PRÉ-MEDICADOS COM LEVOMEPRIMAZINA

GLADYS BASTOS DE CASTRO

Professor Assistente Doutor

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP
Campus de Botucatu

FLÁVIO MASSONE

Professor Titular

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP
Campus de Botucatu

ANTONIO JOSÉ DE ARAUJO AGUIAR

Professor Assistente

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP
Campus de Botucatu

STÉLIO PACCA LOUREIRO LUNA

Professor Assistente

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP
Campus de Botucatu

SILVIA RENATA GAIDO

Residente

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP
Campus de Botucatu

CASTRO, G.B.; MASSONE, F.; AGUIAR, A.J.A.; LUNA, S.P.L.; GAIDO, S.R. Efeitos do midazolam sobre o sistema cardiovascular em cães pré-medicados com levomepromazina. *Braz. J. vet. Res. anim. Sci.*, São Paulo, v.29, n.2, p.251-6, 1992.

RESUMO: Foram utilizados 10 cães adultos, de ambos os sexos, sem raça definida, com peso corpóreo entre 10 e 18 kg. Os animais foram pré-medicados com 1,0 mg/kg de levomepromazina e 15 minutos após receberam 2,0 mg/kg de midazolam, ambos por via intravenosa. A frequência respiratória mostrou um aumento moderado e a frequência cardíaca redução aos 15 minutos e elevação aos 30 minutos. Houve redução da pressão arterial média e da pressão sistólica com significado estatístico e não clínico. Houve tendência de redução da pressão arterial diastólica. A hipnose durou aproximadamente 20 minutos e aos 30 minutos os cães estavam acordados e em tentativa de deambulação.

UNITERMOS: Midazolam; Anestesia, cães; Sistema Cardiovascular; Levomepromazina

INTRODUÇÃO

As benzodiazepinas são drogas amplamente empregadas na prática médica pelas suas propriedades ansiolíticas, miorrelaxantes e anticonvulsivantes. Por suas propriedades ansiolíticas causam sedação, porém, ao contrário do que se observa no homem, quando usadas isoladamente podem tornar os animais incontroláveis, sendo por isso indicada a sua associação com outras drogas tranquilizantes, analgésicas ou anestésicas¹⁴.

O midazolam, 8-cloro-6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-imidazo-1,5 a 1-1,4 benzodiazepina maleato, foi sintetizado em 1975 por Walser e Fryer citados por MAISEL²¹ (1980) e utilizado pela 1ª vez em experimentação clínica por FRAGEN et al.¹¹ em 1978. É hidrossolúvel e com duração de ação mais curta que outros derivados deste grupo de drogas^{2,4,18,21}. Seus efeitos depressores sobre o sistema nervoso central são similares aos efeitos do diazepam, porém, cerca de duas vezes mais potente⁹, margem de segurança 10 vezes maior e 1/3 de sua toxicidade^{4,11}. Proporciona depressão do sistema límbico sem depressão cortical⁸.

Vários estudos têm demonstrado que o midazolam é um agente satisfatório para indução da anestesia geral^{4,11,22}. O midazolam necessita de poderosa medicação pré-anestésica, no homem, para proporcionar indução anestésica sem muita variação individual²⁵. Possui boas propriedades hipnóticas, miorrelaxantes e ansiolíticas^{11,20,26}. É usado, também, como medicação pré-anestésica administrada parenteralmente.

O midazolam provoca alterações mínimas na mecânica respiratória, gases sanguíneos, equilíbrio ácido-básico^{5,13,16} e proporciona certa estabilidade cardiovascular^{1,13,23,31,32}.

Os derivados de fenotiazina são drogas tranquilizantes amplamente empregadas como medicação pré-anestésica na prática veterinária. Dentre as fenotiazinas, a levomepromazina produz marcada sedação nos animais, nas doses de 1 a 2 mg/kg, sendo a única que possui ação analgésica, citada no homem, cerca de 0,7 vezes a potência da morfina¹⁴.

Visa-se, neste trabalho, avaliar os efeitos no sistema cardiovascular, provocados pelo midazolam em doses hipnóticas, em cães pré-medicados com levomepromazina.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 10 cães adultos sadios, com peso corpóreo entre 10 e 18 kg, de ambos os sexos, sem raça definida, excluindo-se animais prenhes, em cio ou idosos, provenientes do Canil Central da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP - Botucatu.

Ficou demonstrado, no experimento piloto, que a dose 2,0 mg/kg de midazolam, por via intravenosa, era adequada

para indução anestésica em cães pré-medicados com 1,0 mg/kg de levomepromazina, caracterizada por decúbito lateral, pálpebras fechadas, pupilas em miose e redução do reflexo óculo-palpebral.

Após jejum alimentar de 12 horas, os animais foram pré-medicados com 1,0 mg/kg de levomepromazina* por via intravenosa e colocados em decúbito dorsal em uma goteira de Claude Bernard. Após infiltração subcutânea da área do triângulo femoral com lidocaína** a 1%, foi realizada incisão da pele e divulsão roma para individualização da artéria femoral direita e introdução de um cateter de polietileno, contendo solução heparinizada*** (10 UI/ml), ligado a um transdutor de pressão e adaptado a um amplificador****.

Decorridos 15 minutos da injeção de levomepromazina, foi administrado midazolam*****, lentamente, por via intravenosa na dose de 2,0 mg/kg.

Foram avaliados os seguintes parâmetros: temperatura retal, frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial diastólica, sistólica e média. O registro desses valores foi efetuado em três momentos distintos:

M₁ - imediatamente antes da aplicação do midazolam;

M₂ e M₃ - respectivamente 15 e 30 minutos após M₁.

Os resultados foram avaliados estatisticamente, empregando-se a análise de medidas repetidas em um grupo experimental⁶ e processados em microcomputador ITAUTEC, linguagem Basic.

RESULTADOS

A administração de midazolam promoveu hipnose caracterizada por decúbito lateral, pálpebras fechadas, globo ocular na posição central com a pupila em miose, redução de reflexo palpebral e reflexo interdigital inalterado. Em 30% dos animais notaram-se movimentos incoordenados (involuntários) dos membros anteriores e ganidos nos primeiros 5 minutos da administração do midazolam e na fase de recuperação.

A tentativa de intubação endotraqueal desencadeava reflexo laríngeo e de deglutição. Constatou-se relaxamento anal acentuado por aproximadamente 30 minutos.

A duração da hipnose não ultrapassou 20 minutos e nesta fase os animais permitiam manipulação grosseira em

qualquer região do corpo, desde que não houvesse estímulo doloroso, bem como aceitavam passivamente a aplicação de máscara facial.

Houve um acréscimo significativo da frequência respiratória e diminuição da temperatura retal aos 15 e 30 minutos da aplicação do midazolam (Tab. 1). Notou-se redução significativa da frequência cardíaca aos 15 minutos e aumento aos 30 minutos (Tab. 1).

Com relação à pressão arterial (Tab. 2) notou-se diminuição estatisticamente significativa da pressão sistólica e média, sem alteração estatística da pressão diastólica.

Decorridos 30 minutos da administração do midazolam todos os animais apresentavam-se acordados e em tentativa de deambulação.

DISCUSSÃO

Quando administrado ao homem o midazolam apresenta indução rápida, com perda de consciência comprovada clinicamente por ausência de reflexo palpebral, embora no eletroencefalograma não mostre ritmos típicos de sono leve⁴. Estudos em cães estabeleceram que a dose mínima de midazolam capaz de induzir à anestesia é de 0,2 mg/kg por via intravenosa^{11,26}. Observamos, entretanto, que somente doses 10 vezes maiores (2,0 mg/kg) que a citada acima causaram indução anestésica caracterizada por decúbito lateral, pálpebras fechadas e reflexo palpebral ligeiramente deprimido, por aproximadamente 20 minutos, coincidindo com a dose recomendada por REVES et al.²⁶ (1978), embora esses autores não tenham utilizado medicação pré-anestésica.

Ficou comprovado que o midazolam por via intravenosa não possui ação analgésica, confirmando, mais uma vez, que os benzodiazepínicos não possuem tal ação²⁸. Segundo estudos realizados por NIV et al.²⁴ (1988), após injeção intratecal de midazolam ocorre ataxia e analgesia e, quando administrado por via peritoneal, leva à hiperalgesia, sedação e diminuição motora. Os autores propõem que o midazolam possui efeito analgésico, ao nível espinal, e hiperalgésico, ao nível supra-espinal.

A depressão respiratória observada no homem é caracterizada de ligeira a média^{11,29}. Diminui a resposta ventilatória ao CO₂, caracterizando um efeito central por redução da potência de centros respiratórios, bem como promove alteração da mecânica pulmonar e da parede torácica devido a sua ação miorelaxante⁹, independente da dose empregada²². Todavia, no cão, a frequência respiratória pode apresentar-se aumentada e sem alteração da ventilação pulmonar²³, independente da dose e via de administração, o que provavelmente seja resultado da redução da atividade frênica¹.

Como a maioria das drogas empregadas em anestésias o midazolam diminui a temperatura corpórea no cão, permanecendo, porém, dentro dos limites de

* - Neozine - Rhodia S.A. Divisão Farmacêutica.

** - Xilocaína 1% - Astra.

*** - Lique mine - Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos.

**** - Amplificador de Pressão MP. 100 - Funbec.

***** - Domnonid - Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos.

normalidade para a espécie²³, fato este também observado, pois notou-se a discreta queda da temperatura.

Estudos publicados sobre o midazolam, quando utilizado como agente indutor, confirmam a estabilidade cardiovascular no homem^{3,4,11,22} e em cães^{23,26,31}, embora tenham sido empregadas diferentes drogas como medicação pré-anestésica. Dados conflitantes existem com relação à pressão arterial e à frequência cardíaca tanto no homem como no cão. Alguns estudos referem diminuição da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca no homem^{7,10,15,19,27,29,30} e no cão^{1,12,13,16,32}. Por outro lado, a obtenção de redução da pressão arterial e da frequência cardíaca observadas neste trabalho foram também registradas no homem^{17,20,25} e no cão³¹, contudo, nenhum autor utilizou a levomepromazina na medicação pré-anestésica. A diminuição transitória da pressão arterial e da frequência cardíaca pode ter sido determinada pela administração prévia de levomepromazina que possui propriedade de bloqueio, ou ao seu efeito vasodilatador periférico, ou ainda, é possível que haja uma interação entre as duas drogas^{17,19}.

O midazolam causa venodilatação, redução do retorno venoso e da contratilidade do miocárdio com conseqüente diminuição do rendimento cardíaco. Para compensar esta alteração, ocorre mobilização de sangue do baço e do intestino, com aumento do fluxo venoso portal para readequação do retorno venoso^{13,16,26,31}. Outro estudo revela que, apesar da diminuição da pressão arterial e da contratilidade do miocárdio, há aumento do rendimento cardíaco sem alteração do volume sistólico¹⁶. Todos, porém, são unânimes em afirmar que as alterações têm significado estatístico e não clínico, uma vez que os parâmetros estiveram sempre dentro do intervalo de normalidade para a espécie estudada. Contudo, GELMAN e REVES¹² (1981) sugerem que o midazolam deve ser usado com cautela em cães hipovolêmicos. Em contrapartida, quando comparado a outros agentes indutores, por proporcionar estabilidade cardiovascular, é recomendável para pacientes de alto risco²⁷.

Concluímos que o midazolam promove estabilidade cardiovascular em dose adequada para indução anestésica em cães^{1,16,23} pré-medicados com levomepromazina. Portanto, confirma-se a utilidade desta droga como agente indutor em pacientes de alto risco ou, ainda, naqueles em que se deseja a pronta recuperação.

CASTRO, G.B.; MASSONE, F.; AGUIAR, A.J.A.; LUNA, S.P.L.; GAIDO, S.R. Cardiovascular effects of midazolam in levomepromazine premedicated dogs. *Braz. J. vet. Res. anim. Sci.*, São Paulo, v.29, n.2, p.251-6, 1992.

SUMMARY: Experiments were performed on ten mongrel dogs with 10-18 kg body weight. They received

levomepromazine 1.0 mg/kg body weight, I.V. as premedication, and 15 minutes later, midazolam was given in dosage of 2.0 mg/kg body weight intravenously. The result showed moderate increase on respiratory rate and decrease heart rate after 15 minutes and increase heart rate after 30 minutes. Mean and systolic arterial pressure decreased significantly ($p < 0.05$) but without clinical importance, remained in the physiologic range. Hypnosis duration was less than 20 minutes and at 30 minutes the dogs awaked and they tried to walk.

UNITERMS: Midazolam; Anaesthesia of dogs; Cardiovascular system; Levomepromazine

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01-AL-KHUDHAIRI, D.; ASKITOPOULOU, H.; WHITWAM, J.G. Acute tolerance to the central respiratory effects of midazolam in the dog. *Brit. J. Anaesth.*, v.54, p.953-7, 1982.
- 02-ALLONEN, H.; ZIEGLER, G.; KLOTZ, V. Midazolam kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, v.30, p.653-61, 1981.
- 03-BERGGREN, J.; ERIKSSON, I. Midazolam for induction of anaesthesia in out-patients: a comparison with thiopentone. *Acta anaesth. scand.*, v.25, p.492-6, 1981.
- 04-BROWN, C.R.; SARNQUIST, F.H.; CANUP, C.A.; PEDLEY, T.A. Clinical, electroencephalographic and pharmacokinetic studies of a water-soluble benzodiazepine, midazolam maleate. *Anesthesiology*, v.50, p.467-70, 1979.
- 05-CASTRO, G.B.; MASSONE, F.; LUNA, S.P.L.; AGUIAR, A.J.A.; CURI, P.R. Efeitos sobre o equilíbrio ácido-básico e gases sanguíneos após o uso de midazolam em cães. *Ars. vet.*, v.4, p.9-14, 1988.
- 06-CURI, P.R. Análise de medidas repetidas em experimento biológico. *Rev. bras. Estatíst.*, v.41, p.137-50, 1980.
- 07-DÖMÖTÖR, I.; RAEZ, R.; UNGI, I.; BOROS, M. The effects of midazolam in anaesthesia for open heart surgery. *Acta Therap.*, v.12, p.13-21, 1986.
- 08-DUNDEE, J.W. New I.V. anaesthetics. *Brit. J. Anaesth.*, v.51, p.641-5, 1979.

SERVIÇO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
E ZOOTECNIA DA USP

- 09-FORSTER, A.; GARDAZ, J.P.; GEMPERLE, M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology*, v.53, p.494-7, 1980.
- 10-FORSTER, A.; JUGE, O.; MOREL, D. Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. *Anesthesiology*, v.56, p.453-5, 1982.
- 11-FRAGEN, R.J.; GAHAL, F.; CALDWELL, N. A water-soluble benzodiazepine, RO 213981, for induction of anesthesia. *Anesthesiology*, v.49, p.41-3, 1978.
- 12-GELMAN, S.; REVES, J.G. Splanchnic circulation and midazolam on chronic experiments. *Anesthesiology*, v.55, p.192, 1981.
- 13-GELMAN, S.; REVES, J.G.; HARRIS, D. Circulatory responses to midazolam anesthesia: emphasis on canine splanchnic circulation. *Anesth. Analg.*, v.62, p.135-9, 1983.
- 14-HALL, L.W.; CLARKE, K.W. *Veterinary anaesthesia*. 9.ed. London, Baillière Tindall, 1991.
- 15-JENSEN, S.; SCHOU-OLESEN, A.; HUTTEL, M.S. Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone. *Brit. J. Anaesth.*, v.54, p.605-7, 1982.
- 16-JONES, D.J.; STEHLING, L.C.; ZAUDER, H.L. Cardiovascular responses do diazepam and midazolam maleate in the dog. *Anesthesiology*, v.51, p.430-4, 1979.
- 17-KANTO, J.; AALTONEN, L.; HIMBERG, J.J.; HOVI-VIANDER, M. Midazolam as an intravenous induction agent in the elderly: a clinical and pharmacokinetic study. *Anesth. Analg.*, v.65, p.15-20, 1986.
- 18-KANTO, J.; KLOTZ, V. Intravenous benzodiazepines anaesthetic agents: pharmacokinetics and clinical consequences. *Acta anaesth. scand.*, v.26, p.554-69, 1982.
- 19-LEBOWITZ, P.W.; COTE, M.E.; DANIELS, A.L.; RAMSEY, F.M.; MARTYN, J.A.J.; TEPLICK, R.S.; DAVISON, J.K. Comparative cardiovascular effects of midazolam and thiopental in healthy patients. *Anesth. Analg.*, v.61, p.771-5, 1982.
- 20-LEBOWITZ, P.W.; COTE, M.E.; DANIELS, A.L.; MARTYN, J.A.J.; TEPLICK, R.S.; DAVISON, J.K.; SUNDER, N. Cardiovascular effects of midazolam and thiopentone for induction of anesthesia in ill surgical patients. *Can. Anaesth. Soc. J.*, v.30, p.19-23, 1983.
- 21-MAISEL, G.M. Midazolam: second generation benzodiazepine. *Anesth. Progr.*, v.28, p.159-60, 1980.
- 22-MELVIN, M.A.; JOHNSON, B.H.; QUASHA, A.L.; EGER II, E.I. Induction of anesthesia with midazolam decreases halothane MAC in humans. *Anesthesiology*, v.57, p.238-41, 1982.
- 23-MOUTINHO, F.Q. *Estudo comparativo da utilização do flunitrazepam e do midazolam na contenção medicamentosa de cães: avaliação clínica e laboratorial*. Botucatu, UNESP, 1986. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.
- 24-NIV, D.; DAVIDOVICH, S.; GELLER, E.; URCA, G. Analgesic and hyperalgesic effects of midazolam: dependence on route of administration. *Anesth. Analg.*, v.67, p.1169-73, 1988.
- 25-PAKKANEN, A.; KANTO, J. Midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Acta anaesth. scand.*, v.26, p.143-6, 1982.
- 26-REVES, J.G.; MARDIS, M.; STRONG, S. Cardiopulmonary effects of midazolam. *Ala. J. Med. Sci.*, v.15, p.347-51, 1978.
- 27-REITAN, J.A.; SOLIMAN, I.E. Comparison of midazolam and diazepam for induction of anesthesia in high risk patients. *Anesthesiology*, v.59, p.378, 1983.
- 28-RUBIO, M.; GRAMAGLIA, J.; CATALAN, G.; LORÉFICE, C. Flunitrazepam como agente indutor y asociado a xilacina en anestesia general en caninos. *Gac. vet.*, Buenos Aires, v.40, p.38-43, 1978.
- 29-SCHULTE-SASSE, U.; HESS, W.; TARNOW, J. Haemodynamic responses to induction of anaesthesia using midazolam in cardiac surgical patients. *Brit. J. Anaesth.*, v.54, p.1053-7, 1982.
- 30-SOUTHORN, P.; REHDER, K.; DIDIER, E.P. Midazolam sedation and respiration mechanics in man. *Anesthesiology*, v.55, p.367, 1981.
- 31-WHITWAM, J.G.; SCOTT, W.A.C.; KURIMOTO, S.; ORCHARD, C.; CHAKRA-BARTI, M.K. Cardiovascular effects of midazolam (RO 21-3981) in the dog. *Brit. J. Anaesth.*, v.52, p.954, 1980.

32-ZAUDER, H.L.; SHELING, L.C.; JONES, D.J. The effects of RO 21-3981, a new water-soluble benzodiazepine, on the cardiovascular system in dogs. In: EUROPEAN CONGRESS OF ANAESTHESIOLOGY, 5., Paris, 1978. **Abstracts**, Amsterdam, Excerpta Medica, 1978. p.34-5.

Recebido para publicação em 21/11/91
Aprovado para publicação em 21/05/92

TABELA 1 - Valores médios (x), desvio padrão (s) e coeficiente de variação (cv) da frequência respiratória (movimentos por minuto), temperatura retal (°C) e frequência cardíaca (batimento por minuto) em cães (n=10) tratados com 2,0 mg/kg de midazolam e pré-medicados com levomepromazina, ambos via intravenosa. Botucatu, 1991.

		M ₁	M ₂	M ₃
Frequência resp. (mov/min)	x	18,30	26,20*	30,30*
	s	5,20	13,41	13,13
	cv	28,46	51,20	40,34
Temperatura retal (°C)	x	38,46	38,02**	37,52**
	s	0,53	0,67	0,70
	cv	1,39	1,76	1,86
Frequência card. (bat/min)	x	92,00	81,00**	98,20*
	s	18,35	22,05	25,13
	cv	19,95	27,23	25,59

* - p < 0,05

** - p < 0,01

TABELA 2 - Valores médios (\bar{x}), desvio padrão (s) e coeficiente de variação (cv) da pressão arterial média (mmHg), pressão arterial sistólica (mmHg) e pressão arterial diastólica (mmHg) em cães (n=10) tratados com 2,0 mg/kg de midazolam e pré-medicados com levomepromazina, ambos via intravenosa. Botucatu, 1991.

		M ₁	M ₂	M ₃
Pressão arterial média (mmHg)	x	112,50	98,00*	102,25
	s	15,70	14,97	19,39
	cv	13,96	15,28	18,96
Pressão arterial sistólica mmHg	x	143,00	121,12*	124,12*
	s	26,90	26,88	27,03
	cv	18,81	22,19	21,77
Pressão arterial diastólica mmHg	x	96,62	87,37	92,25
	s	13,66	14,57	16,69
	cv	14,13	16,67	18,09

* - $p < 0,05$