



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

GUILHERME ANDRAUS BISPO

**EFEITOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE CETAMINA
SOBRE AS FUNÇÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA DO
VENTRÍCULO ESQUERDO EM CÃES ANESTESIADOS
COM PROPOFOL**

Araçatuba

2022

GUILHERME ANDRAUS BISPO

**EFEITOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE CETAMINA
SOBRE AS FUNÇÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA DO
VENTRÍCULO ESQUERDO EM CÃES ANESTESIADOS
COM PROPOFOL**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina Veterinária
de Araçatuba da Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho” – UNESP, como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio
Patto dos Santos
Coorientador: Prof. Dr. Wagner Luis
Ferreira

Araçatuba

2022

B622e Bispo, Guilherme Andraus
Efeitos da infusão contínua de cetamina sobre as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo em cães anestesiados com propofol / Guilherme Andraus Bispo. -- Araçatuba, 2022
42 p. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba
Orientador: Paulo Sérgio Patto dos Santos
Coorientador: Wagner Luis Ferreira

1. Antagonista NMDA. 2. Diástole. 3. Hemodinâmica. 4. Sístole. 5. TIVA. I. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: EFEITOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE CETAMINA SOBRE AS FUNÇÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM CÃES ANESTESIADOS COM PROPOFOL

AUTOR: GUILHERME ANDRAUS BISPO
ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS
COORIENTADOR: WAGNER LUIS FERREIRA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS (Participação Virtual)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Campus de Araçatuba/UNESP

Dra. ELIZABETH REGINA CARVALHO (Participação Virtual)
Doutora em Medicina Veterinária pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Câmpus de Jaboticabal/Unesp

Prof. Dr. FLÁVIO RIBEIRO ALVES (Participação Virtual)
Departamento de Morfofisiologia / Universidade Federal do Piauí

Araçatuba, 24 de maio de 2022.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: EFEITOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE CETAMINA SOBRE AS FUNÇÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM CÃES ANESTESIADOS COM PROPOFOL

AUTOR: GUILHERME ANDRAUS BISPO

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

COORIENTADOR: WAGNER LUIS FERREIRA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS (Participação Virtual)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Campus de Araçatuba/UNESP

Dra. ELIZABETH REGINA CARVALHO (Participação Virtual)
Doutora em Medicina Veterinária pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Câmpus de Jaboticabal/Unesp

Prof. Dr. FLÁVIO RIBEIRO ALVES (Participação Virtual)
Departamento de Morfofisiologia / Universidade Federal do Piauí

Araçatuba, 24 de maio de 2022.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: EFEITOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE CETAMINA SOBRE AS FUNÇÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM CÃES ANESTESIADOS COM PROPOFOL

AUTOR: GUILHERME ANDRAUS BISPO

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

COORDENADOR: WAGNER LUIS FERREIRA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS (Participação Virtual)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Campus de Araçatuba/UNESP

Dra. ELIZABETH REGINA CARVALHO (Participação Virtual)
Doutora em Medicina Veterinária pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Câmpus de Jaboticabal/Unesp

Prof. Dr. FLÁVIO RIBEIRO ALVES (Participação Virtual)
Departamento de Morfofisiologia / Universidade Federal do Piauí

Flávio Ribeiro
Alves

Aprovado digitalmente por Flávio Ribeiro Alves
DN: CN=Flávio Ribeiro Alves, OU=Universidade Federal do Piauí,
OU=Flávio Ribeiro Alves, C=Brasil, email=flavio.alves@ufpi.edu.br
Flávio Alves
Carimbo digitalizado em 2022-05-24 11:42:42-0300
Flávio Alves Verificado: 11.2.1

Araçatuba, 24 de maio de 2022.

Ao meu avô, Caram Andraus (in memoriam), por me mostrar que com trabalho e honestidade alcançamos grandes feitos.

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor Deus e à intercessão do Imaculado Coração de Maria, por me conceder sabedoria, paz e retidão na condução desse projeto.

Aos meus pais, Miriam e Benevides, pelo apoio incondicional, pela confiança, pelo incansável esforço e pela dedicação proporcionada no crescimento pessoal e profissional de meu irmão e meu.

Ao meu irmão Rodrigo, sempre presente em minha vida, de quem me orgulho pelo ser humano que se tornou e me inspiro em minha trajetória.

Aos professores Patto e Wagner, exemplos de profissionais e seres humano ímpares, onde cada conversa é uma orientação para a vida. Obrigado por confiarem em meu trabalho e por tantas oportunidades desde a graduação, residência e pós-graduação.

Aos professores Marcelo Meireles, Marilda Taffarel, Flávio Alves e Elizabeth Carvalho, que agregaram muito a este trabalho nas bancas de Qualificação e Defesa. Exemplos de profissionais, os quais me inspiram nessa carreira.

À minha amiga e parceira de Mestrado Thais Cabral, profissional dedicada e impecável em cada procedimento de anestesia. Pessoa que tive a honra de contar para aprimorar e lapidar esse estudo.

Aos servidores da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba e do Hospital Veterinário Luis Quintiliano de Oliveira, sem os quais seria impossível realizar esse projeto. Em nome do Almir, Cléo, Silvia, Marilda, Celso, Sr. Antônio (in memoriam), Thiago, Hudson, Joelmir, João, Fernando e Lucila meu humilde e honesto obrigado.

À Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba FMV – UNESP, e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, obrigado pelas oportunidades e por fazer parte do meu crescimento como médico veterinário desde a graduação, residência e agora na pós-graduação.

Aos meus amigos de pós-graduação da equipe “anest-cardio”: Bruna Games, Carlos Eduardo, Elen Almeida, Mayara Ribeiro e Yan Ribeiro.

À Izabella Pazzoto e ao Juba Couto pelo imensurável auxílio nos procedimentos de castração dos cães que participaram desse projeto. Ao Matheus Soares, por toda ajuda com a realização dos exames sorológicos.

Aos meus amigos e irmãos Felipe, Luis, Duda, João, Leonardo, Heitor, Ulysses, Joulber e José, pela amizade de vocês ao longo desses anos. Ao Rafael Solano, pela amizade e pelas discussões de casos na cardiologia. À Lais, pelo carinho e apoio em todos os momentos.

À residente de anestesiologia Júlia Guaraldo, por toda ajuda, nos dias de experimento, na organização do laboratório de anestesiologia experimental.

Aos meus alunos de iniciação científica Max, Chico, Laura, João e Ricardo por toda a ajuda durante esse projeto; amigos com quem aprendi e tive a oportunidade de auxiliar nessa jornada acadêmica.

Aos cães que participaram desse estudo: Amy, Luna, Paulo, Oliver, Olívia, Zara, Amora, Nick, Julinha, Fred, Noah, Amora, Laika, Magrela, Nala e Jade. E aos seus tutores, pela confiança em nosso trabalho.

À Tradevet - Equipamentos e Produtos Veterinários pelo empréstimo da bomba de seringa MedRena Modelo SP-50, sem a qual não seria possível realizar este projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de mestrado.

“Faz o que deves e está no que fazes”

(São Josemaria Escrivá)

BISPO, G. A. **Efeitos da infusão contínua de cetamina sobre as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo de cães anestesiados com propofol.** 2022. 42f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

RESUMO

A associação de múltiplos fármacos a fim de obter inconsciência, analgesia e relaxamento muscular, além de reduzir seus efeitos adversos, caracteriza uma anestesia balanceada. Com este estudo, objetiva-se avaliar os efeitos da infusão contínua de cetamina sobre os parâmetros hemodinâmicos e as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo em cães saudáveis anestesiados com propofol. Participaram do estudo 16 cães, machos ou fêmeas, sem raça definida, com idade entre três e cinco anos e peso entre 7 e 14 kg. Os cães foram distribuídos em dois grupos experimentais contendo oito animais cada: grupo GPK, submetido à infusão contínua da associação de propofol e cetamina (0,8 mg/kg/minuto e 30 µg/kg/minuto, respectivamente); e grupo GP, submetido à infusão contínua de propofol e cloreto de sódio a 0,9% (0,8 mg/kg/minuto e 1 ml/kg/hora, respectivamente). Os dados referentes às variáveis hemodinâmicas e ecocardiográficas de interesse foram coletados 15 minutos após a indução com propofol (M₀), 35 minutos após a indução e ao término do *bolus* de cetamina ou NaCl 0,9% (M₁), 20 minutos (M₂) e 40 minutos (M₃) após o início da infusão contínua de cetamina ou NaCl 0,9% em cada grupo. Não houve influência do momento sobre as variáveis hemodinâmicas e ecocardiográficas estudadas; o mesmo se observou para a interação entre os grupos (GP e GPK) com os momentos de mensuração das variáveis. Assim, a infusão contínua de cetamina na taxa de 30 µg/kg/minuto, em cães anestesiados com propofol, não alterou significativamente os valores das variáveis estudadas quando comparados a administração isolada de propofol. Bem como não foram observadas, por meio das variáveis ecocardiográficas estudadas, disfunções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo com a associação dos fármacos nas taxas e período de tempo propostos.

Palavras-chave: Antagonista NMDA. Diástole. Hemodinâmica. Sístole. TIVA.

BISPO, G. A. **Effects of continuous infusion of ketamine on left ventricular systolic and diastolic functions in propofol anesthetized dogs.** 2022. 42f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

ABSTRACT

The association of multiple drugs in order to obtain unconsciousness, analgesia and muscle relaxation, in addition to reducing their adverse effects, characterizes a balanced anesthesia. This study aimed to evaluate the effects of continuous infusion of ketamine on hemodynamic parameters and left ventricular systolic and diastolic functions in healthy dogs anesthetized with propofol. The study included 16 dogs, male or female, mixed breed, aged between three and five years and weighing between 7 and 14 kg. The dogs were divided into two experimental groups containing eight animals each: GPK group, submitted to continuous infusion of the association of propofol and ketamine (0.8 mg/kg/minute and 30 µg/kg/minute, respectively); and group GP, submitted to continuous infusion of propofol and 0.9% sodium chloride (0.8 mg/kg/minute and 1 ml/kg/hour, respectively). Data regarding hemodynamic and echocardiographic variables of interest were collected 15 minutes after induction with propofol (M0), 35 minutes after induction and at the end of the bolus of ketamine or 0.9% NaCl (M1), 20 minutes (M2) and 40 minutes (M3) after the start of continuous infusion of ketamine or 0.9% NaCl in each group. There was no influence of the moment on the hemodynamic and echocardiographic variables studied; the same was observed for the interaction between the groups (GP and GPK) with the moments of measurement of the variables. Thus, continuous infusion of ketamine at a dose of 30 µg/kg/minute, in dogs anesthetized with propofol, did not significantly alter the values of the variables studied when compared to the administration of propofol alone. As well as, through the echocardiographic variables studied, systolic and diastolic dysfunctions of the left ventricle were not observed with the association of drugs at the proposed rates and period of time.

Keywords: Diastole. Hemodynamics. NMDA antagonist. Systole. TIVA.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 –** Imagens ecocardiográficas obtidas na janela paraesternal direita, eixo transversal (A, B e C) e eixo longitudinal (D). (A) Modo M do ventrículo esquerdo em plano cordal. (B) Modo bidimensional do ventrículo esquerdo em plano cordal. (C) Modo bidimensional ao nível da bifurcação da artéria pulmonar. (D) Modo bidimensional imagem longitudinal 4 câmaras..... 22
- Figura 2 –** Imagens ecocardiográficas apicais obtidas na janela paraesternal esquerda. (A) Imagem apical 4 câmaras. (B) Fluxo na via de entrada do ventrículo esquerdo (onda E e onda A) obtido por meio do doppler pulsado na imagem apical 4 câmaras. (C) Fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo, espectro aórtico obtido pelo doppler pulsado. (D) Velocidade de movimentação miocárdica (onda E' e A') obtida por meio do doppler tecidual..... 23

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 –** Variáveis hemodinâmicas (média \pm desvio padrão) de cães submetidos à infusão contínua de propofol (GP, n=8) ou associação de propofol e cetamina (GPK, n=8) de acordo com os momentos avaliados no experimento..... 25
- Tabela 2 –** Média e desvio padrão das variáveis ecocardiográficas de função sistólica de cães submetidos à infusão contínua de propofol (GP, n=8) e infusão contínua da associação de propofol e cetamina (GPK, n=8) de acordo com os momentos avaliados (M0, M1, M2 e M3) 26
- Tabela 3 –** Média e desvio padrão das variáveis ecocardiográficas de função diastólica em cães submetidos à infusão contínua de propofol (GP, n=8) e associação de propofol e cetamina (GPK, n=8) de acordo com os momentos avaliados no experimento..... 27

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	análise de variância
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASC	área de superfície corporal
AVA	área valvar aórtica
CEUA	comissão de ética no uso de animais
DIVEd	diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole
DIVEdn	diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole normalizado pelo peso do animal
DIVEs	diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole
DIVEsn	diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole normalizado pelo peso do animal
EtCO ₂	fração de dióxido de carbono ao final da expiração
<i>f</i>	frequência respiratória
FC	frequência cardíaca
FEC	fração de encurtamento
FEJ	fração de ejeção pelo método de Teichholz
FEJSimp	fração de ejeção pelo método uniplanar de Simpson
GP	grupo propofol
GPK	grupo propofol e cetamina
ICD	índice cardíaco Doppler
IED	índice de ejeção Doppler
IRVP	índice de resistência vascular periférica
Mo	momento 15 minutos após a indução anestésica com propofol

M ₁	momento 35 minutos após a indução e imediatamente após o bolus de cetamina ou NaCl 0,9%
M ₂	momento 20 minutos de infusão contínua de cetamina ou NaCl 0,9%
M ₃	momento 40 minutos de infusão contínua de cetamina ou NaCl 0,9%
NMDA	N-metil-D-aspartato
OH	ovariohisterectomia
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
SNAS	sistema nervoso autonômico simpático
SpO ₂	saturação periférica de oxigênio na hemoglobina
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TEVE	tempo de ejeção do ventrículo esquerdo
TIVA	anestesia total intravenosa
TRIV	tempo de relaxamento isovolumétrico
VMEF	velocidade média de encurtamento das fibras
VTI	integral tempo-velocidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 MATERIAL E MÉTODOS	19
2.1 Animais.....	19
2.2 Protocolo experimental.....	19
2.3 Exame ecocardiográfico	21
2.4 Análise estatística	24
3 RESULTADOS	25
4 DISCUSSÃO	28
5 CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXO A	39
ANEXO B	40

1 INTRODUÇÃO

A administração de múltiplos agentes anestésicos por via intravenosa, com a finalidade de obter uma anestesia balanceada, proporciona redução das doses dos fármacos empregados e minimiza os seus efeitos adversos. Dessa forma, promove uma anestesia segura, com menor poluição ambiental e melhor recuperação quando comparada ao uso de anestésicos inalatórios (FIGUEIREDO et al., 2021; FRONTIM et al., 2019; KENNEDY; SMITH, 2014; MONZEM et al., 2017).

A anestesia total intravenosa (TIVA) tem sido empregada em procedimentos de curta duração ou quando estruturas do trato respiratório são acessadas durante a cirurgia (DIAS et al., 2016; MANNARINO et al., 2012). Entre os fármacos empregados para essa finalidade estão o propofol e a cetamina (FRONTIM et al., 2019; HENAO-GUERRERO; RICCÓ, 2014; INTELISANO et al., 2008).

O propofol, proporciona indução rápida, suave e manutenção anestésica segura, porém pode ocasionar depressão respiratória e hipotensão, ambas, de modo dose dependente. Soma-se a isso, o fato de o fármaco não apresentar efeito analgésico, sendo, portanto, imprescindível a associação de fármacos para o controle da dor (CATTAL et al., 2018; MONZEM et al., 2017). Por outro lado, a cetamina apresenta grande versatilidade, a depender da dose utilizada, sendo empregada em procedimentos de sedação, indução e manutenção de procedimentos anestésicos, pelo fato de apresentar bom efeito sedativo, analgésico e amnésico, com manutenção dos reflexos das vias aéreas e estímulo do tônus simpático (BOSCAN et al., 2005; GALES; MAXWELL, 2018). Isso posto, a cetamina se apresenta como alternativa para a associação com o propofol, pois, além dos efeitos analgésicos, suas propriedades simpatomiméticas podem atenuar a depressão cardiovascular gerada pela infusão contínua do anestésico geral (INTELISANO et al., 2008; KAKA et al., 2016).

Benefícios foram observados com a associação de cetamina com o propofol, com o objetivo de agregar o efeito analgésico associado à cetamina (COMASSETTO et al., 2016; FRONTIM et al., 2019), que é decorrente de seu efeito antagonista dos receptores *N-metil-D-Aspartato* (NMDA), reduzindo a ação do glutamato, neurotransmissor excitatório, sobre esses receptores e,

consequentemente, aumentando o limiar nociceptivo (KAMP et al., 2016; KREUTZWISER; TAWFIC, 2019). Logo, a cetamina é utilizada na analgesia preemptiva, iniciada antes do estímulo doloroso, com o objetivo de prevenir a sensibilização central decorrente desse estímulo (KAKA et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2004; SOUSA et al., 2019).

Em cães, está descrito o uso de infusão contínua de cetamina em subdoses para manter concentração plasmática desejável, a fim de, aumentar o limiar doloroso frente a estímulos nociceptivos (BERGADANO et al., 2009; KAKA et al., 2016; WAGNER et al., 2002). Conforme demonstrado por Kaka et al. (2016), logo no primeiro minuto de infusão contínua de cetamina na taxa de 30 µg/kg/minuto é alcançado o pico plasmático máximo do fármaco, o qual se mantém estável durante 20 minutos e reduz, progressivamente durante 120 minutos de infusão. Porém, permanece ainda, dentro da concentração sérica eficaz (> 200 ng/dl) para aumentar o limiar nociceptivo, dentro desse período.

Os efeitos gerados pela associação de cetamina e propofol sobre a dinâmica miocárdica, podem ser avaliados através do estudo ecocardiográfico das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. O advento do estudo *Doppler*, possibilitou a avaliação hemodinâmica de indivíduos anestesiados de maneira rápida, não invasiva e com altas correlações com resultados obtidos por técnicas invasivas (BONAGURA; SCHOBBER, 2009; DINH et al., 2012; GASPAR et al., 2018; LOPES et al., 2010).

Visto isso, com o presente estudo objetivou-se avaliar os efeitos da infusão contínua de cetamina associada ao propofol sobre as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo de cães; parte-se da hipótese de que essa associação promoverá melhora nas variáveis estudadas entre os grupos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Animais

O experimento foi realizado no Laboratório de Anestesia e Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba FMV – UNESP, com a aprovação do Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) (processo nº 0704/2020) (Anexo A). Foram selecionados 16 cães, machos ou fêmeas, sem raça definida, com idade entre três e cinco anos e peso entre 7 e 14 kg, pré-selecionados para o procedimento de ovariectomia (OH) ou orquiectomia eletiva em campanha junto à comunidade local, quando foi oferecido o procedimento de castração gratuita após a realização do experimento. Os animais foram classificados na categoria I, de acordo com os critérios da *American Society of Anesthesiologists* (ASA).

Após a autorização do tutor, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (ANEXO B), os cães foram submetidos a minucioso exame físico geral e coleta de sangue para realização de exames complementares: hemograma, alanina aminotransferase, creatinina e exame sorológico para leishmaniose (ELISA indireto para detecção de anticorpos IgG anti-*Leishmania*), além de exame eletrocardiográfico para atestar o seu bom estado de saúde. Como critérios de exclusão, foram considerados os cães com alterações nos exames laboratoriais, sorologia positiva para leishmaniose, obesidade, prenhez, alterações cardíacas detectadas previamente, ou ainda, aqueles cujos tutores não assinaram o TCLE.

2.2 Protocolo experimental

Aleatoriamente, com auxílio do plano de randomização online do site Randomization.com (<http://www.randomization.com>), os cães foram distribuídos em dois grupos experimentais contendo oito animais cada: grupo GPK, submetido à infusão contínua da associação de propofol e cetamina (0,8 mg/kg/minuto e 30 µg/kg/minuto, respectivamente) e grupo GP, submetidos à infusão contínua de propofol e cloreto de sódio a 0,9% (0,8 mg/kg/minuto e 1 ml/kg/hora, respectivamente), de modo que o volume total infundido, em ambos os grupos, fosse o mesmo.

Os cães foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e jejum hídrico de duas horas, antes do procedimento experimental e da esterilização cirúrgica. Procedeu-se à realização de tricotomia nas regiões torácicas, entre o 3° e o 5° espaços intercostais direito e esquerdo, na região dorsal de ambos os membros torácicos em topografia de veia cefálica, e na região de artéria metatarsiana dorsal, em membro pélvico. As veias cefálicas de ambos os membros torácicos dos cães foram acessadas com cateteres de tamanho apropriado, que foram ocluídos com adaptador e preenchidos com solução heparinizada.

Em seguida, os cães permaneceram durante 15 minutos em uma sala climatizada (23°C) para minimizar os efeitos do estresse.

Após o período de ambientação e com auxílio de bomba de seringa (MedRena SP50, TRADEVET) os cães foram induzidos à anestesia com a administração de propofol (Propotil® 1%, Midfarma Produtos Farmacêuticos Ltda) dose efeito, em infusão contínua (3 mg/kg/minuto), até a perda dos reflexos laringotraqueais e do tônus mandibular. Então, foram intubados com sonda orotraqueal de tamanho apropriado e conectados a circuito valvular sob ventilação mecânica (Ventilador Mecânico Nikkei, K. Takaoka, São Paulo, Brasil) com ciclos a pressão (12 cmH₂O) e frequência respiratória ajustada para manter a normocapnia.

Ato contínuo foi iniciada a infusão de propofol (Propotil® 1%, Midfarma Produtos Farmacêuticos Ltda) (0,8 mg/kg/minuto) e, após, foi introduzido um cateter na artéria metatarsiana dorsal para aferição da pressão arterial invasiva. Decorrido um período de 15 minutos do início da infusão do propofol, em ambos os grupos, foram coletados os dados das variáveis hemodinâmicas e ecocardiográficas do momento basal (M₀). A seguir, após 20 minutos do M₀, procedeu-se à administração de *bolus* de cetamina (Quetamina® 10% Injetável Vetnil) (0,5 mg/kg em dois minutos) com auxílio de uma segunda bomba de seringa (MedRena SP50, TRADEVET), no grupo GPK, ou *bolus* de NaCl 0,9% (mesmo volume), no grupo GP; então, deu-se início à infusão contínua de cetamina ou NaCl 0,9%, de acordo com cada tratamento.

As variáveis hemodinâmicas e ecocardiográficas de interesse foram coletadas ao término do *bolus* de cetamina ou NaCl 0,9% (M₁), 20 minutos (M₂) e 40 minutos (M₃) após o início da infusão contínua de cetamina ou NaCl 0,9% em cada grupo.

A leitura direta do monitor multiparamétrico (Cardiicap 5, Datex Ohmeda, Helsinki, Finland) forneceu informações sobre as pressões arteriais sistólica (PAS),

diastólica (PAD) e média (PAM), realizadas pelo método invasivo, com transdutor de pressão acoplado ao cateter alocado na artéria metatarsiana dorsal e posicionado no nível do coração. O mesmo monitor forneceu a frequência cardíaca (FC), determinada por frequência de pulso, frequência respiratória (f), expressa em movimento por minuto, dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO_2), expresso em mmHg, e a saturação de oxiemoglobina (SpO_2), cuja mensuração foi obtida após o posicionamento do emissor/sensor em região de língua.

Durante todo o período experimental, os cães foram mantidos em decúbito lateral, cobertos com manta térmica (Warm Air Blower Unit TC3000, Gaymar Industries), e a temperatura média ($^{\circ}\text{C}$), monitorada com termômetro esofágico, foi mantida em torno de $37,24 \pm 0,74$ (média \pm desvio padrão).

2.3 Exame ecocardiográfico

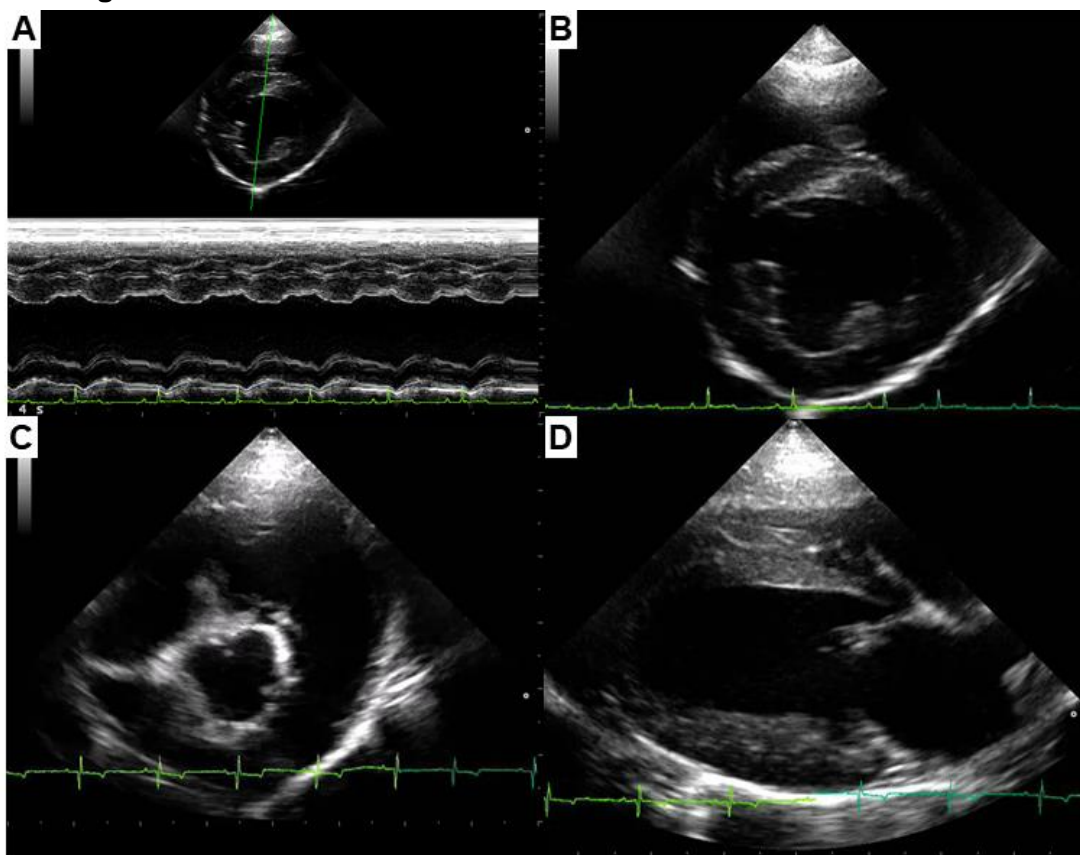
Um único avaliador foi responsável pela obtenção das imagens e análise das variáveis ecocardiográficas, sem ter conhecimento dos tratamentos fornecidos a cada cão. Para tanto, utilizou-se de equipamento ecocardiográfico (MyLab TM 30 Gold VET, Genova, Itália) com transdutores multifrequenciais de 1 a 4 MHz (cães com peso maior que 10 kg) e 3 a 8 MHz (cães com peso menor de 10 Kg), com registro eletrocardiográfico simultâneo. As imagens foram gravadas e analisadas, sem conhecimento de cada tratamento, após o término do experimento.

Após a indução anestésica, os cães foram mantidos em decúbito lateral direito, para acesso à janela paraesternal direita e obtenção da imagem longitudinal quatro câmaras, utilizada, posteriormente, para delimitar os bordos do endocárdio do ventrículo esquerdo, de modo a obter a fração de ejeção pelo método uniplanar de Simpson (FEJSimp). Ato contínuo, foram obtidas as imagens transversais do ventrículo esquerdo, onde, em plano cordal através do modo M foram mensurados o diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole (DIVEd) e em sístole (DIVEs). Além de, calculados automaticamente pelo software, a fração de encurtamento (FEC) e fração de ejeção pelo método de Teichholz (FEJ). Ao nível da bifurcação da artéria pulmonar, foram mensurados o diâmetro e a área da aorta (Figura 1).

Ordenadamente, o cão foi posicionado em decúbito lateral esquerdo para permitir acesso à janela paraesternal esquerda. Com início na imagem apical quatro câmaras, obteve-se, com o auxílio do *doppler* pulsado, o pico de velocidade de

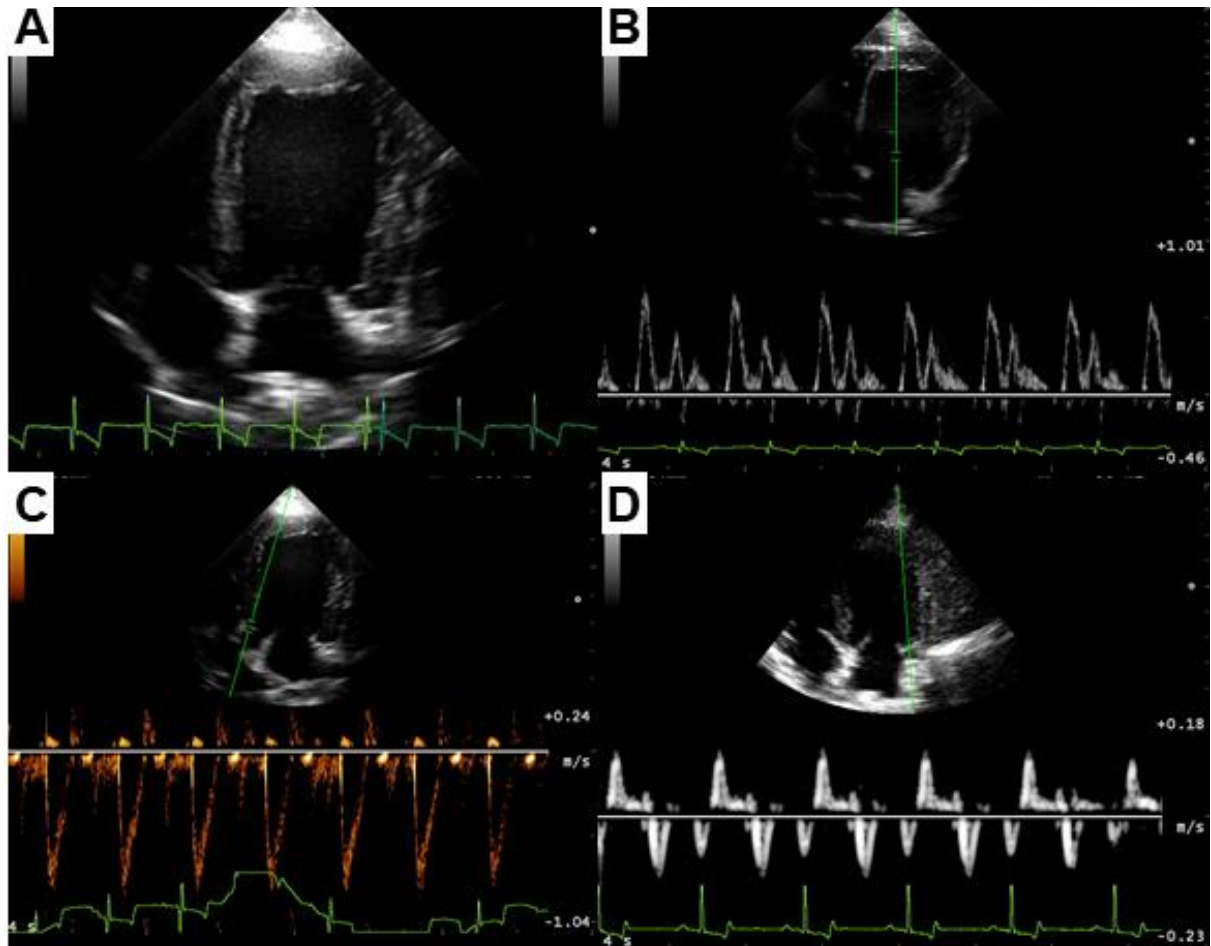
enchimento precoce ventricular esquerdo (onda E) e de contração atrial (onda A). Subsequentemente, na imagem apical cinco câmaras, ao posicionar o cursor do *doppler* pulsado equidistante à via de saída do ventrículo esquerdo e do fluxo transmitral, obteve-se o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), mensurado a partir do final da onda do fluxo aórtico até o início da onda E. Ainda na imagem apical cinco câmaras, foi captado o espectro do fluxo aórtico, onde foi possível mensurar a integral tempo-velocidade (VTI) da aorta e o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE). A seguir, com o uso do *doppler* tecidual, com cursor posicionado à margem lateral do ânulo mitral parietal, na imagem apical quatro câmaras, obteve-se os picos de velocidade de relaxamento tecidual do miocárdio ventricular durante o enchimento precoce do ventrículo esquerdo (onda E') e no momento de contração atrial (onda A'). Todas as mensurações de variáveis ecocardiográficas foram realizadas em triplicata e consideradas como média de três ciclos cardíacos (Figura 2).

Figura 1: Imagens ecocardiográficas obtidas na janela paraesternal direita, eixo transversal (A, B e C) e eixo longitudinal (D). (A) Modo M do ventrículo esquerdo em plano cordal. (B) Modo bidimensional do ventrículo esquerdo em plano cordal. (C) Modo bidimensional ao nível da bifurcação da artéria pulmonar. (D) Modo bidimensional imagem longitudinal 4 câmaras.



Fonte: Arquivo Pessoal

Figura 2: Imagens ecocardiográficas apicais obtidas na janela paraesternal esquerda. (A) Imagem apical 4 câmaras. (B) Fluxo na via de entrada do ventrículo esquerdo (onda E e onda A) obtido por meio do doppler pulsado na imagem apical 4 câmaras. (C) Fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo, espectro aórtico obtido pelo doppler pulsado. (D) Velocidade de movimentação miocárdica (onda E' e A') obtida por meio do doppler tecidual.



Fonte: Arquivo Pessoal

Após a aquisição de todas as medidas, foram calculadas as das relações E/A e E'/A', os diâmetros do ventrículo esquerdo normalizados pelo peso corporal em sístole (DIVEsn) e diástole (DIVEdn), além dos índices ecocardiográficos de interesse hemodinâmico: índice de ejeção doppler (IED), índice cardíaco doppler (ICD), índice de resistência vascular periférica (IRVP) e velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras do miocárdio (VMEF), de acordo com as seguintes fórmulas:

$$IED(mL/batimento/m^2) = \frac{[VTI (cm) \times AVA(cm^2)]}{ASC}$$

onde, $ASC = \text{peso (g)}^{0,67}/1000$;

$$ICD(L/minuto/m^2) = \frac{[IED (mL/batimento/m^2) \times FC(batimentos/minuto)]}{1000}$$

$$IRVP(dina/seg/cm^5/m^2) = \frac{PAM (mmHg)}{ICD (L/minuto/m^2)} \times 79,9$$

onde: 79,9 = Fator de correção (mmHg*min/L para dina*segundos/cm⁵);

$$VMEF(circunferências/seg) = \frac{FEC (\%)}{TEVE (ms)} \times 10$$

$$DIVEdn = \frac{DIVEd (cm)}{Peso (Kg)^{0,294}}$$

$$DIVEsn = \frac{DIVEs (cm)}{Peso (Kg)^{0,315}}$$

2.4 Análise estatística

A normalidade entre os resíduos das variáveis resposta estudadas foi demonstrada a partir de um gráfico Q-Q de comparação dos quantis dos resíduos com os quantis de uma distribuição normal teórica. A linearidade dos pontos, sugere que todas as variáveis do estudo estão normalmente distribuídas.

Cumprindo-se esse pressuposto, as variáveis foram submetidas à análise de variância (ANOVA) por medidas repetidas para comparação entre grupos, momentos e a interação grupo e momento; seguida do teste de Tukey para fornecer o contraste entre os grupos. As diferenças entre as médias foram consideradas significativas quando *p-valor* < 0,05.

Os dados foram analisados com a utilização do programa computacional R v4.1.0 (R CORE TEAM, 2021).

3 RESULTADOS

Participaram do estudo, 16 cães, todos sem raça definida, sendo 4 machos e 12 fêmeas, com peso (média \pm desvio padrão) $10,5\pm 2,5$ Kg e $9,5\pm 2,6$ Kg, respectivamente em GP e GPK, e idade entre três e cinco anos.

A média e o desvio padrão das variáveis hemodinâmicas e ecocardiográficas do estudo estão apresentados nas tabelas 1, 2 e 3 de acordo com o tratamento utilizado (GP ou GPK) e o momento (M_0 , M_1 , M_2 e M_3) das mensurações.

No presente trabalho, não houve influência do momento sobre as variáveis hemodinâmicas e ecocardiográficas estudadas; o mesmo se observou para a interação entre os grupos (GP e GPK) com os momentos de mensuração das variáveis. Ou seja, dentro de cada grupo, ao longo do tempo de avaliação proposto, não houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre as médias das variáveis relatadas, nem entre os grupos em cada momento avaliado.

Tabela 1. Variáveis hemodinâmicas (média \pm desvio padrão) de cães submetidos à infusão contínua de propofol (GP, n=8) ou à associação de propofol e cetamina (GPK, n=8) de acordo com os momentos avaliados no experimento

Variável	Grupo	Momento			
		M0	M1	M2	M3
FC (bpm)	GP	95 \pm 15	90 \pm 20	97 \pm 28	97 \pm 17
	GPK	106 \pm 21	106 \pm 27	107 \pm 23	106 \pm 22
PAS (mmHg)	GP	100 \pm 14	107 \pm 16	113 \pm 22	117 \pm 23
	GPK	109 \pm 25	99 \pm 21	107 \pm 28	110 \pm 29
PAM (mmHg)	GP	73 \pm 9	73 \pm 12	75 \pm 15	79 \pm 17
	GPK	77 \pm 19	70 \pm 15	71 \pm 18	74 \pm 18
PAD (mmHg)	GP	59 \pm 8	59 \pm 10	60 \pm 14	62 \pm 12
	GPK	61 \pm 15	57 \pm 13	57 \pm 16	60 \pm 15
IED (ml/bat/m ²)	GP	26,2 \pm 5,8	30,6 \pm 7,3	28,2 \pm 9,3	29,2 \pm 8,3
	GPK	27,3 \pm 4,0	30,0 \pm 7,3	31,0 \pm 6,8	28,6 \pm 6,7
ICD (L/minuto/m ²)	GP	2,5 \pm 0,75	2,7 \pm 0,90	2,7 \pm 1,29	2,8 \pm 0,85
	GPK	2,8 \pm 0,55	3,0 \pm 0,84	3,4 \pm 1,0	3,0 \pm 1,0
VMEF (circunferências/s)	GP	1,7 \pm 0,2	1,6 \pm 0,2	1,6 \pm 0,3	1,6 \pm 0,2
	GPK	1,5 \pm 0,2	1,5 \pm 0,1	1,5 \pm 0,2	1,5 \pm 0,2
IRVP (dina/seg/cm ⁵ /m ²)	GP	2.457 \pm 713	2.280 \pm 667	2.477 \pm 840	2.346 \pm 562
	GPK	2.147 \pm 394	1.890 \pm 454	1.771 \pm 500	2.056 \pm 576

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica; IED: índice de ejeção *doppler*; ICD: índice cardíaco *doppler*; VMEF: velocidade média de encurtamento das fibras; IRVP: índice de resistência vascular periférica.

Tabela 2. Média e desvio padrão das variáveis ecocardiográficas de função sistólica em cães submetidos à infusão contínua de propofol (GP, n=8) e à associação de propofol e cetamina (GPK, n=8), de acordo com os momentos avaliados no experimento

Variável	Grupo	Momento			
		M0	M1	M2	M3
DIVE _{dn} (cm)	GP	1,32±0,08	1,32±0,05	1,30±0,07	1,32±0,15
	GPK	1,38±0,10	1,34±0,11	1,35±0,11	1,32±0,08
DIVE _{sn} (cm)	GP	0,82±0,08	0,81±0,06	0,80±0,07	0,80±0,09
	GPK	0,87±0,07	0,85±0,08	0,84±0,06	0,83±0,10
FEC (%)	GP	35±3,6	35±3,4	35±2,6	35±3,2
	GPK	33±2,8	34±2,2	34±4,0	34±4,6
FEJ (%)	GP	66±4,9	66±4,6	66±3,6	67±4,0
	GPK	64±3,2	65±3,0	65±4,7	65±6,0
FEJSimp (%)	GP	65±8,5	65±7,0	63±5,8	66±4,9
	GPK	62±4,7	64±3,5	65±6,1	65±6,5
TEVE (ms)	GP	210,7±13,1	223,2±24,4	229,4±35,8	232,6±30,6
	GPK	222,3±13,1	229,2±19,8	231,8±20,7	228,9±14,8

DIVE_{dn}: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole normalizado pelo peso corporal; DIVE_{sn}: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole normalizado pelo peso corporal; FEC: fração de encurtamento; FEJ: fração de ejeção pelo método de Teichholz; FEJSimp: fração de ejeção obtida pelo método uniplanar de Simpson; TEVE: tempo de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 3. Média e desvio padrão das variáveis ecocardiográficas de função diastólica em cães submetidos à infusão contínua de propofol (GP, n=8) e à associação de propofol e cetamina (GPK, n=8), de acordo com os momentos avaliados no experimento

Variável	Grupo	Momento			
		M0	M1	M2	M3
Onda E (ms)	GP	0,68±0,1	0,70±0,1	0,68±0,05	0,70±0,1
	GPK	0,62±0,1	0,63±0,1	0,63±0,1	0,60±0,1
Onda A (ms)	GP	0,40±0,1	0,44±0,1	0,43±0,1	0,44±0,1
	GPK	0,42±0,1	0,42±0,1	0,40±0,1	0,42±0,1
Relação E/A	GP	1,8±0,6	1,6±0,5	1,5±0,3	1,6±0,4
	GPK	1,5±0,2	1,5±0,3	1,6±0,4	1,5±0,3
Onda E' (ms)	GP	0,08±0,02	0,09±0,02	0,09±0,02	0,09±0,01
	GPK	0,08±0,01	0,08±0,01	0,08±0,01	0,08±0,02
Onda A' (ms)	GP	0,07±0,04	0,05±0,01	0,05±0,01	0,06±0,01
	GPK	0,06±0,01	0,06±0,01	0,08±0,06	0,06±0,01
Relação E'/A'	GP	1,6±0,4	1,7±0,4	1,6±0,4	1,7±0,4
	GPK	1,4±0,1	1,3±0,1	1,4±0,2	1,4±0,2
TRIV (ms)	GP	48,7±9,3	52,7±13,0	54,1±9,1	57,7±9,7
	GPK	55,7±7,3	57,1±8,7	59,2±9,1	60,8±11,7

Onda E: velocidade de enchimento precoce do VE; Onda A: velocidade de enchimento lento; Onda E': velocidade de relaxamento miocárdico precoce; Onda A': velocidade de relaxamento miocárdico na contração atrial; E/A: relação entre onda E e onda A; E'/A': relação entre onda E' e onda A'; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico.

4 DISCUSSÃO

A administração de cetamina na dose de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, em cães anestesiados com propofol, não alterou os valores de FC aqui demonstrados. Isso posto, mesmo com maior magnitude de FC no GPK, não houve diferença significativa entre os grupos nem entre os momentos. Da mesma maneira, a literatura aponta que a infusão isolada de cetamina em subdose anestésica (10 e 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$) não repercute com aumento da FC em cães, bem como não altera significativamente a pressão arterial. Por outro lado, ao comparar duas subdoses de cetamina, 20 e 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, notou-se aumento significativo da FC após uma hora de infusão nos cães tratados com a maior taxa de infusão contínua (CARDOSO et al., 2018; FRANCO et al., 2018; KIM et al., 2015). Por sua vez, só há aumento significativo da PAM após duas horas de infusão contínua de cetamina na taxa de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ em cães (FRANCO et al., 2018), tempo de infusão não contemplado em nosso estudo, no qual, a taxa de cetamina utilizada, durante 40 minutos de infusão contínua, não repercute com aumento significativo da PAS, PAM e PAD em cães anestesiados com propofol.

Marques et al. (2018), mostraram que, durante 60 minutos de infusão de propofol (0,6 $\text{mg}/\text{kg}/\text{minuto}$), em cães saudáveis, não há redução significativa da FC, corroborando com nossos achados; além de gerar redução significativa da PAS, PAM e PAD apenas entre os momentos avaliados durante a infusão contínua em relação ao momento basal, antes da administração do fármaco. Desse modo, como no presente estudo, não houve diferença entre os momentos avaliados ao longo do período proposto de infusão de propofol para tais variáveis hemodinâmicas.

Um dos objetivos almejados com a associação entre cetamina e propofol no contexto de anestesia balanceada é a redução da taxa de infusão do anestésico geral, e, conseqüentemente, de seus efeitos adversos (KENNEDY; SMITH, 2014, REED et al., 2015). Em nosso estudo, utilizamos a mesma taxa de infusão de propofol em ambos os grupos para permitir a observação dos efeitos da infusão contínua de cetamina sobre as variáveis hemodinâmicas e ecocardiográficas de interesse aqui relatadas. A redução de 27% da taxa mínima de propofol necessária para prevenir movimentos em resposta a estímulos nocivos foi alcançada com a associação entre cetamina e propofol (25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ e 0,6 $\text{mg}/\text{kg}/\text{minuto}$, respectivamente) em cães (REED et al., 2015). Tendo em vista que, quando administrada de forma isolada, a

taxa de propofol para tal finalidade foi estimada em 0,76 mg/kg/minuto optamos neste estudo em utilizar a taxa de 0,8 mg/kg/minuto, uma vez que, as trocas constantes de decúbito para mensuração das variáveis ecocardiográficas, ao longo dos momentos, poderiam mimetizar tais estímulos e conseqüentemente alterar os parâmetros avaliados decorrentes da superficialização do plano anestésico.

A associação dos fármacos, aqui empregada, não alterou a função sistólica do miocárdio, ao longo dos momentos avaliados, ao levar em conta a ausência de diferença significativa na FEC, FEJ, FEJSimp, DIVE_{dn}, DIVE_{sn} e TEVE entre os grupos GP e GPK. Bem como, com a infusão contínua de cetamina, na taxa empregada, a contratilidade do ventrículo esquerdo manteve-se preservada nos cães estudados. Esses resultados estão em concordância com o observado por Franco et al. (2018), que demonstraram que a administração isolada de infusão contínua de cetamina (20 e 40 µg /kg/minuto), por 12 horas em cães saudáveis, não promoveu alterações na contratilidade do ventrículo esquerdo, nem gerou prejuízos na função cardíaca ou injúria ao miocárdio.

O reflexo da ação inotrópica negativa do propofol (MENG et al., 2019), sobre a função ventricular esquerda, é notado pela redução da FEC em seres humanos anestesiados (BILOTTA et al., 2008). Em cães, essa variável ecocardiográfica não apresenta alterações significativas durante a infusão contínua de propofol (MARQUES et al., 2018), corroborando com nossos achados. Além disso, a FEC relaciona-se positivamente com a VMEF (LAKS; GREENLESS; GARNER, 1978), um índice da fase de ejeção do ventrículo esquerdo que não apresentou diferença significativa entre os grupos GP e GPK. Tal fato, somado à fração de ejeção, obtida pelos métodos de Teichholz e Simpson uniplanar, manter-se dentro da normalidade para a espécie (SCHOBER; FUENTES, 2001) e sem diferenças significativas ao longo do tempo estudado, demonstra estabilidade hemodinâmica com a associação proposta.

Soma-se a isso, o fato de que o ICD e o IED mantiveram-se preservados e sem diferença estatística significativa entre os grupos durante todo o período de infusão dos fármacos. Fato concordante com achados de Sarturi et al. (2021), que não observaram alterações significativas de débito cardíaco, avaliado por termodiluição, em cães submetidos à TIVA com cetamina ou cetamina-S associadas ao propofol (200 µg /kg/minuto, 100 µg /kg/minuto e 0,5 mg/kg/minuto, respectivamente) em cirurgia de videolaparoscopia para OH.

Da mesma maneira, a infusão de alta taxa de propofol (1,25 mg/kg/minuto) não promoveu alteração significativa no índice cardíaco, índice sistólico e débito cardíaco em cães instrumentados (MANNARINO et al., 2014). Porém, resultou em valores menores, para essas variáveis hemodinâmicas, em comparação com os considerados normais para cães conscientes (HASKINS et al., 2005). O mesmo, foi observado em nosso estudo utilizando a infusão contínua de propofol na taxa de 0,8 mg/kg/minuto. Mesmo sem diferença significativa entre os grupos, é importante salientar que a maior magnitude de valores de ICD, encontrados em GPK, deve-se ao fato da FC neste grupo, também, apresentar maiores valores em relação ao GP, efeito casual da amostragem.

Devemos salientar que os índices de desempenho ventricular esquerdo citados não representam apenas a contratilidade intrínseca do miocárdio, sendo influenciados, também, pela pré-carga e pós-carga (BONAGURA; SCHOBBER, 2009; PEREIRA NETO et al., 2010). A primeira, manteve-se sem alterações clínicas relevantes ao tomarmos como base as avaliações de DIVE_{dn} e DIVE_{sn}, as quais não evidenciaram diferenças entre os grupos. Da mesma maneira, ao avaliarmos o IRVP, em conjunto com a PAS, PAM e PAD, não notamos mudanças significativas na pós-carga entre GP e GPK, ao longo dos momentos, nem, dentro de cada grupo entre os momentos avaliados.

A avaliação do fluxo transmitral e da movimentação tecidual do ânulo mitral, pelas técnicas de doppler pulsado e tecidual, respectivamente, forneceram informações sobre a função diastólica do ventrículo esquerdo (HO; SALOMON, 2006; SCHOBBER; FUENTES, 2001), o que possibilita inferir sobre a ação da associação proposta entre os fármacos nessa fase do ciclo cardíaco. Não obstante, em nosso estudo, os valores médios de velocidade da onda E e onda A permaneceram dentro da referência para a espécie (SCHOBBER; FUENTES, 2001). Quando analisados em conjunto com TRIV e as relações E/A e E'/A', essas variáveis indicam que a cetamina associada ao propofol na taxa e tempo empregado, em forma de infusão contínua, não proporcionou disfunção diastólica nos cães por nós monitorados.

Devemos salientar, que alguns cães do grupo GP, apresentaram valores de relação E/A > 2, o mesmo comportamento foi notado na relação E'/A', valores acima da referência para a espécie. Nota-se aqui, uma particularidade individual desses indivíduos, com maior contribuição, para o enchimento ventricular esquerdo, da onda E e menor dependência da contração atrial. Tal fato, pode ser explicado pelo

robusto recolhimento elástico do miocárdio no início da diástole em cães jovens e hígidos (SCHOBBER; FUENTES, 2001).

Isso posto, a associação entre os fármacos nesse estudo se mostra satisfatória quanto à estabilidade hemodinâmica em um contexto de anestesia balanceada (INTELISANO et al., 2008; SARTURI et al., 2021), em que a cetamina associada ao propofol, mantém constante e sem alterações significativas, ao longo dos momentos avaliados, as variáveis hemodinâmicas e ecocardiográficas relatadas.

Este estudo apresenta algumas limitações, como não apresentar dados referentes a avaliação ecocardiográfica dos cães antes da indução anestésica, alta dispersão dos valores das variáveis resposta ao redor da média e um grupo pequeno de cães estudados, o que, proporciona um poder estatístico ($\alpha = 5\%$ e poder estatístico de 95%) suficiente para observar efeitos grandes ($f^2=0,4$) e médios ($f^2=0,25$) na amostra, sendo necessário um número amostral maior para identificar efeitos pequenos ($f^2=0,1$) de ocorrência discreta na população. Além do mais, os índices de avaliação da função miocárdica permitem apenas uma avaliação global, sendo assim, novos estudos devem ser conduzidos com técnicas que avaliam o desempenho segmentar do miocárdio do ventrículo esquerdo.

5 CONCLUSÃO

Pelo exposto, podemos constatar que a infusão contínua de cetamina na taxa de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ não interfere nos parâmetros hemodinâmicos e de contratilidade do ventrículo esquerdo de cães hípidos anestesiados com propofol. Bem como, a associação proposta dos fármacos, não altera as variáveis ecocardiográficas avaliadas de função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERGADANO, A.; ANDERSEN, O.K.; ARENDT-NIELSEN, L.; THEURILLAT, R.; THORMANN, W.; SPADAVECCHIA, C. Plasma levels of a low-dose constant-rate-infusion of ketamine and its effect on single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs. **Vet. J.**, v. 182. n. 2, p. 252–260, 2009.

BILOTTA, F.; FIORANI, L.; LA ROSA, I.; SPINELLI, F.; ROSA, G. Cardiovascular effects of intravenous propofol administered at two infusion rates: a transthoracic echocardiographic study. **Anaesthesia**, v. 56, n. 3, p. 266–271, 2001.

BONAGURA, J.D.; SCHOBBER, K.E. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine valve disease? **J. Small Anim. Pract.**, v. 50, p. 12-24, 2009.

BOSCAN, P.; PYPENDOP, B.H.; SOLANO, A.M.; ILKIW, J.E. Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation. **Am. J. Vet. Res.**, v. 66, n. 12, p. 2122-2129, 2005.

CARDOSO, H.M.; TOCHETO, R.; PADILHA, V.S.; SILVA, G.; COMASSETTO, F.; ANDRADE, J.N.B.M.DE; OLESKOVICZ, N. Echocardiographic evaluation of dogs subjected to different protocols of anesthetic induction. **Cienc. Rural**, v. 48, n. 8, 2018.

CATTAI, A.; RABOZZI, R.; FERASIN, H.; ISOLA, M.; FRANCI, P. Haemodynamic changes during propofol induction in dogs: new findings and approach of monitoring. **Vet. Res.**, n. 14, p. 282-90 ,2018.

CHANG, C.H.; ROH, G.U.; PARK, K.W. Effects of propofol on β -adrenoceptor-mediated signal transduction in cardiac muscle; role of cAMP. **Korean J. Anesthesiol.**, v. 58, n. 4, p. 374-377, 2010.

COMASSETTO, F. Infusão contínua de cetamina em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral. **Dissertação (Mestrado)** Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC, Lages – SC, 2016.

DIAS, F.V.; MENESES, S.H.; GUIMARÃES, M.F.; TOSTES, C.B.; SILVA, R.F. Anestesia venosa: combinar medicamentos em uma mesma seringa é uma prática segura. **Rev. Assoc. Méd. Minas Gerais**. n. 26, p. 18-22, 2016.

DINH, V.A.; KO, H.S.; RAO, R.; BANSAL, R.C.; SMITH, D.D.; KIM, T.E.; NGUYEN, H.B. Measuring cardiac index with a focused cardiac ultrasound examination in the ED. **Am. J. Emerg. Med**, v. 30, n. 9, p. 1845–1851, 2012.

FIGUEIREDO, D.B.S.; AUN, A.G.; LARA, J.R.; GAROFALO, N.A.; NETO, F.J.T.; BRAZ, L.G.; BRAZ, M.G. Mensuração da poluição anestésica em salas cirúrgicas veterinárias de pequenos animais. **Braz. J. Anesthesiol.**, v. 71, n. 5, p. 217-522, 2021.

FRONTIM, T.M.; ELIAS, A.S.N.T.; CARDOSE, F.B.D.; FERNANDES, R.S.; PAIVA, B.A.S. Efeitos da associação de propofol - cetamina versus propofol isolado em cães submetidos à orquiectomias. **Vet. Zootec.**, v. 26, p. 001-010, 2019.

FRANCO, L.G., WILGES, C.H.M., JUNIOR, D.P., CEREJO, S.A., NISHIMURA, L.T.; BITTAR, I.P. Effects of ketamine constant rate infusions on cardiac biomarkers and cardiac function in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 45, n. 3, p. 250-259, 2018.

GALES, A.; MAXWELL, S. Cetamina: evidências recentes e usos atuais. **ATOTW.**, v. 381, 2018.

GASPAR, A.; AZEVEDO, P.; RONCON-ALBUQUERQUE, R. Avaliação hemodinâmica não invasiva por ecocardiograma Doppler. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**. v. 3, n. 30, p. 386-93, 2018.

HASKINS, S.; PASCOE, P.J.; ILKIW, J.E.; FUDGE, J.; HOPPER, K.; ALDRICH, J. Reference cardiopulmonary values in normal dogs. **Comp. Med.**, v. 55, n. 2, p. 156-161, 2005.

HENAO-GUERRERO, N.; RICCÓ, C.H. Comparison of the cardiorespiratory effects of a combination of ketamine and propofol, propofol alone, or a combination of ketamine and diazepam before and after induction of anesthesia in dogs sedated with acepromazine and oxymorphone. **Am. J. Vet. Res.**, v. 75, n. 3, p. 231-39, 2014.

HO, C.Y.; SOLOMON, S.D.A. Clinician's guide to tissue Doppler imaging. **Circulation**, v. 113, n. 10, p. e396-e398, 2006.

INTELISANO, R.T.; KITAHARA, F.R.; OTSUKI, D.A.; FANTONI, D.T.; AULER, J.O.C.; CORTOPASSI, S.R.G. Total intravenous anaesthesia with propofol-racemic ketamine and propofol-S-ketamine: A comparative study and haemodynamic evaluation in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Pesq. Vet. Bras.**, n. 28, v. 4, p. 216-222, 2008.

KAKA, U.; SAIFULLAH, B.; ABUBAKAR A.A.; GOH, Y.M.; FAKURAZI, S.; KAKA, A.; BEHAN, A.A.; EBRAHIMI, M.; CHEN, H.C. Serum concentration of ketamine and antinociceptive effects of ketamine and ketamine-lidocaine infusions in conscious dogs. **BMC Vet. Res.**, v. 12, n. 198, p. 1-10, 2016.

KAMP, J.; VAN VELZEN, M.; OLOFSEN, E.; BOON, M.; DAHAN, A.; NIESTERS, M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for NMDA-receptor antagonist ketamine in the treatment of chronic neuropathic pain: an update of the most recent literature. **Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.**, v. 15, n. 12, p. 1033-1041, 2019.

KENNEDY, M.J.; SMITH, L.J. A comparison of cardiopulmonary function, recovery quality, and total dosages required for induction and total intravenous anesthesia with propofol versus a propofol-ketamine combination in healthy Beagle dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, p. 1-10, 2014.

KIM, Y.W.; CHOI, M.; KIM, T.J.; HYUN, C. Evaluations of vital signs and echocardiographic left ventricular function after the constant rate infusion of lidocaine and/or ketamine in Beagle dogs. **Korean J. Anesthesiol.**, v. 55, n. 4, p. 215-219, 2015.

KREUTZWISER, D.; TAWFIC, Q.A. Expanding Role of NMDA Receptor Antagonists in the Management of Pain. **CNS Drugs**, v. 33, p. 347–374, 2019.

LAKS, M.M.; GREENLESS, L.; GARNER, D. Comparison of ejection fraction and segmental circumferential fiber shortening velocity in the anesthetized and conscious canine. **Jpn. Heart J.**, v. 20, n. 3, p. 359-65, 1978.

LOPES, P.C.F.; SOUSA, M.G.; CAMACHO, A.A.; CARARETO, R.; NISHIMORI, C.T.; SANTOS, P.S.; NUNES, N. Comparison between two methods for cardiac output measurement in propofol-anesthetized dogs: thermodilution and Doppler. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 37, n. 5, p. 401–408, 2010.

MANNARINO, R.; LUNA, S.P.L.; MONTEIRO, E.R.; BEIER, S.R.; CASTRO, V.B. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, n. 39, p. 160–173, 2012.

MANNARINO, R.; LUNA, S.P.L.; MONTEIRO, E.R.; SUZANO, S.M.DE.C.E.; BRESSAN, T.F. Efeitos hemodinâmicos da anestesia em plano profundo com infusão intravenosa contínua de propofol ou propofol associado à lidocaína em cães. **Cienc. Rural**, v. 44, n. 2, 2014.

MARQUES, M.G.; CANCELLI, C.H.B.; FERNANDES, C.M.S.; GAMES, B.M.M.; FLORIANO, B.P.; PERRI, S.H.V.; SOUSA, M.G.; FERREIRA, W.L.; SANTOS, P. S. P. Effect of a constant rate infusion of remifentanil hydrochloride on left ventricular systolic and diastolic function in propofol-anesthetized dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 79, n. 12, p. 1261–1267, 2018.

MENG, T.; REN, X.; CHEN, X.; YU, J.; AGRIMI, J.; PAOLOCCI, N.; GAO, W. D. Anesthetic Agents Isoflurane and Propofol Decrease Maximal Ca²⁺-activated Force and Thus Contractility in the Failing Myocardium. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 371, n. 3, p. 615–623, 2019.

MONZEM, S.; SPILLER, P.R.; DOWER, N.B.M; GOMES, L.G.; STOCO, M.B.; OLIVEIRA, A.S.C.; FLÔRES, F.N.; GUIMARÃES, N.D. Anestesia total intravenosa com propofol associado ao fentanil, lidocaína ou cetamina em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva. **Acta Sci. Vet.**, v. 45, 2017.

OLIVEIRA, C.M.B.; SAKATA, R.K.; ISSY, A.M.; GARCIA, J.B.S. Cetamina e analgesia preemptiva. **Rev. Bras. de Anesthesiol.**, v. 54, p. 739-752, 2004.

PERERIA NETO, G.B.; BRUNETTO, M.A.; SOUSA, M.G.; CARCIOFI, A.C.; CAMACHO, A.A. Effects of weight loss on the cardiac parameters of obese dogs. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 30, n. 2, p. 167-171, 2010.

R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. **R Foundation for Statistical Computing**, Vienna. Available in: <<https://www.R-project.org>>, 2021.

REED, R.A.; SEDDIGHI, M.R.; COX, S.K.; EGGER, C.M.; DOHERTY, T.J. Effect of ketamine on the minimum infusion rate of propofol needed to prevent motor movement in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 76, n. 12, p. 1022-1030, 2015.

SARTURI, V.Z.; TEIXEIRA, L.G.; CORADINI, G.P.; MILECH, V.; HARTMANN, H.F.; LINHARES, M.T.; BRUN, M.V. Total intravenous anesthesia with propofol associated or not with remifentanil, ketamine, or S-ketamine for laparoscopic ovariectomy in female dogs. **Top. Companion Anim. Med.**, v. 45, 100575, 2021.

SCHOBBER, K.E.; FUENTES, V.L. Effects of age, body weight, and heart rate on transmitral and pulmonary venous flow in clinically normal dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 62, n. 9, p. 1447-1454, 2001.

SOUSA, E.K.S.; MELO, M.S.B.; SILVA, R.N.; PINHEIRO, E.F.; LUCENA, D.A.; BEZERRA, F.F.; LEANDRO, J.F.; LANDIM, R.L.; RAMOS, A.A.J.; TAVARES, F.A.B.; BATISTA, H.M.T. Uso da cetamina na analgesia preemptiva como forma de alívio da dor no pós-operatório imediato. **Rev. M. Psic.**, v. 13, n. 45, p. 533-556, 2019.

WAGNER, A. E.; WALTON, J.A.; HELLYER, P.W.; GAYNOR, J.S.; MAMA, K.R. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 221, n. 1, p. 72–75, 2002.

ANEXO A



CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "**Efeitos da infusão contínua de cetamina sobre a função ventricular esquerda em cães anestesiados com propofol**", Processo FOA nº 0704-2020, sob responsabilidade de Paulo Sérgio Patto dos Santos apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 29 de Abril de 2021.

VALIDADE DESTE CERTIFICADO: 29 de Abril de 2023.

DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 29 de Maio de 2023.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled "**Effects of continuous rate infusion of ketamine on left ventricular function in dogs anesthetized with propofol**", Protocol FOA nº 0704-2020, under the supervision of Paulo Sérgio Patto dos Santos presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on April 29, 2021.

VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: April 29, 2023.

DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT: May 29, 2023.

Prof. Associado João Carlos Callera
 Coordenador da CEUA
 CEUA Coordinator

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “EFEITOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE CETAMINA SOBRE AS FUNÇÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM CÃES ANESTESIADOS COM PROPOFOL”

Pesquisador Principal:

Razão Social e CIAEP instituição da CEUA que aprovou: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO CAMPUS DE ARAÇATUBA; CIAEP/CONCEA nº 02.0217.2019; CEUA Protocolo: 0704/2020

Objetivos do estudo: Avaliar a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo de cães anestesiados com propofol e submetidos à infusão contínua de cetamina.

Procedimentos a serem realizados com o animal: O cão será mantido sob contenção física para realização de tricotomia em topografia de região torácica direita e esquerda entre o 3° e 5° espaço intercostal (para realização do exame ecocardiográfico), em topografia da artéria metatarsiana dorsal (para avaliação da pressão arterial pelo método invasivo) e em topografia da veia cefálica (onde será introduzido um cateter com adaptador para posterior infusão dos fármacos anestésicos). Previamente ao protocolo experimental, o animal será condicionado ao local de realização do estudo. Os animais serão induzidos à anestesia com a administração de bolus de propofol, dose-efeito, até a perda dos reflexos laringotraqueais e do tônus mandibular; permitindo assim, a intubação orotraqueal. Em seguida, o animal será submetido a anestesia total intravenosa e permanecerá posicionado em decúbito lateral coberto com manta térmica, durante todo o período experimental. A infusão contínua de cetamina ou cloreto de sódio 0,9% (solução fisiológica) será iniciada. Então, serão coletadas as variáveis estudadas durante o período de 80 minutos. O procedimento de ovariosalpingohisterectomia ou orquiectomia será realizado logo após o término do experimento. Para este procedimento, o animal será mantido sob anestesia total intravenosa, associado a anestesia epidural (lidocaína 2% sv, 4 mg/kg, associada ao fentanil 5%, 2,5 mcg/kg). Caso seja necessário o resgate analgésico durante a realização do procedimento cirúrgico, será administrado um bolus de fentanil 5% (3mcg/kg), pela via intravenosa. No pós-operatório imediato será realizado analgesia e antibioticoterapia. O animal será devolvido ao responsável após recuperação anestésica. O tutor do animal receberá as prescrições com os medicamentos para uso no pós-operatório, além de recomendações e cuidados para este período até a data do retorno, o qual será marcado após 10 dias para retirada dos pontos cirúrgicos e avaliação pós-operatória.

Potenciais riscos para o animal: eventos adversos como reações anafiláticas aos fármacos utilizados; e eventos adversos graves como óbito.

Cronograma: Será dividido em três visitas do animal:

Dia 1- o animal será atendido em consulta de triagem previamente marcada para inclusão no experimento. Onde será realizado exame físico, anamnese e coleta dos exames laboratoriais.

Dia 2- o animal será levado ao laboratório experimental para realização do projeto e esterilização.

Dia 3 – o animal retornará para retirada dos pontos e avaliação pós-operatória.

Benefícios: avaliação cardíaca e sistêmica do animal (exame físico geral, hemograma, bioquímica sérica e sorologia para leishmaniose) e esterilização. Os resultados promoverão

maiores conhecimentos sobre o anestésico a ser utilizado, colaborando para o seu uso na anestesia veterinária. Além disso, o projeto contribuirá com o controle populacional de cães.

Esclarecimento para o proprietário: Sua autorização para inclusão do seu animal nesse estudo é voluntária. Seu animal poderá ser retirado do estudo, a qualquer momento, sem que isso cause prejuízo ao mesmo. A confidencialidade dos seus dados será preservada. Os membros da CEUA ou as autoridades regulatórias poderão realizar inspeções regulares. O médico veterinário responsável pelo seu animal será o M.V. _____, inscrito no CRMV sob o nº xx.xxx. Além dele, a equipe do Pesquisador Principal _____ também se responsabilizará pelo bem-estar do seu animal durante o período do estudo. Você poderá entrar em contato com o Pesquisador Principal ou com sua equipe pelos contatos:

Tel. de emergência:

Equipe:

Endereço:

Telefone:

Declaração de Consentimento:

Fui devidamente esclarecido (a) sobre todos os procedimentos deste estudo, seus riscos e benefícios ao animal pelo qual sou responsável. Fui também informado que posso retirar meu animal do estudo a qualquer momento. Declaro também estar ciente da necessidade do uso do colar protetor ou roupa cirúrgica, bem como do repouso pós-operatório e do uso das medicações nos horários que forem prescritos e que o não cumprimento dessas medidas pode comprometer o sucesso da cirurgia. Por fim, comprometo-me a retornar com o paciente quando me for solicitado para avaliação pós-operatória. Ao assinar esse Termo de Consentimento, declaro que autorizo a participação do meu animal identificado, a seguir, neste projeto. Este documento será assinado em duas vias, sendo que uma via ficará comigo e outra com o pesquisador.

Nome do Responsável:

RG:

CPF:

Nome do Animal:

Número de identificação:

Espécie:

Idade:

Peso:

Raça:

Araçatuba-SP, ____ de _____ 202__.

Assinatura do Responsável

Assinatura do Pesquisador