



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

THAÍS CABRAL DE OLIVEIRA

**EFEITOS HEMODINÂMICOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE
CETAMINA EM CÃES ANESTESIADOS COM PROPOFOL**

Araçatuba

2022

THAÍS CABRAL DE OLIVEIRA

**EFEITOS HEMODINÂMICOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE
CETAMINA 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 Sergio Patto dos Santos

Coorientadora: Prof. Dra. Marilda Onghero Taffarel

Araçatuba

2022

O48e	Oliveira, Thaís Cabral de Efeitos hemodinâmicos da infusão contínua de cetamina em cães anestesiados com propofol / Thaís Cabral de Oliveira. -- Araçatuba, 2022 40 p. : il., tabs. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba Orientador: Paulo Sergio Patto dos Santos Coorientadora: Marilda Onghero Taffarel 1. Débito cardíaco. 2. Dissociativo. 3. NMDA. 4. TIVA. I. Título.
------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: EFEITOS HEMODINÂMICOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE CETAMINA EM CÃES ANESTESIADOS COM PROPOFOL

AUTORA: THAÍS CABRAL DE OLIVEIRA

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

COORIENTADORA: MARILDA ONGHERO TAFFAREL

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra 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 - Câmpus de Araçatuba/UNESP

Dr. PAULO ROBERTO KLAUMANN (Participação Virtual)
Doutor em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Paraná

Prof. Dr. MARTIELO IVAN GEHRCKE (Participação Virtual)
Departamento de Medicina Veterinária / Universidade Federal de Pelotas - UFPEL

Araçatuba, 02 de junho de 2022.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: EFEITOS HEMODINÂMICOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE CETAMINA EM CÃES ANESTESIADOS COM PROPOFOL

AUTORA: THAÍS CABRAL DE OLIVEIRA

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

COORDENADORA: MARILDA ONGHERO TAFFAREL

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra 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 - Câmpus de Araçatuba/UNESP

Dr. PAULO ROBERTO KLAUMANN (Participação Virtual)
Doutor em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Paraná



Prof. Dr. MARTIELO IVAN GEHRCKE (Participação Virtual)
Departamento de Medicina Veterinária / Universidade Federal de Pelotas - UFPEL

Araçatuba, 02 de junho de 2022.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: EFEITOS HEMODINÂMICOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE CETAMINA EM CÃES ANESTESIADOS COM PROPOFOL

AUTORA: THAÍS CABRAL DE OLIVEIRA

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

COORIENTADORA: MARILDA ONGHERO TAFFAREL

Aprovada 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

Dr. PAULO ROBERTO KLAUMANN (Participação Virtual)
Doutor em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Paraná

Prof. Dr. MARTIELO IVAN GEHRCKE (Participação Virtual) 
Departamento de Medicina Veterinária / Universidade Federal de Pelotas - UFPEL

Araçatuba, 02 de junho de 2022.

À minha família por todo apoio.
Por me incentivarem desde a infância a seguir em busca de meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Sergio Patto dos Santos por me permitir a realização do sonho em realizar mestrado na UNESP, com a área que mais me cativa dentro da Anestesiologia, que é a hemodinâmica. Seus ensinamentos foram além do cunho científico, sinto-me lisonjeada por estar ao lado de tamanha referência profissional. És um ser humano ímpar, minha eterna gratidão.

À minha coorientadora Prof. Dra. Marilda Onghero Taffarel, pessoa e profissional na qual me inspiro. Obrigada por toda ajuda e ensinamentos ao longo de meu caminho. Sou imensamente grata por me acolher como filha.

Aos professores Paulo Roberto Klaumman, Martielo Ivan Gehrcke e Flávia Lucas pelas importantes considerações realizadas nas bancas do Exame Geral de Qualificação de Defesa.

Ao meu parceiro de projeto de mestrado, Guilherme Andraus Bispo, profissional exemplar em tudo que se propõe a fazer, obrigada por toda ajuda na execução desta pesquisa e por compartilhar seus conhecimentos em cardiologia.

Ao time de pós-graduação “cardio-anest”: Élen Almeida, Carlos Eduardo e Bruna Games, cada um de vocês me proporcionou aprendizados que levarei para sempre comigo.

À Izabella Pazzoto e Claudimir Couto pelo auxílio nos procedimentos de castração dos cães que participaram deste projeto.

Ao Matheus Soares, por toda ajuda com a realização dos exames sorológicos.

Aos alunos de iniciação científica Max, Laura, Chico e João por toda a contribuição desde a seleção dos animais até a alta anestésica.

Aos cães envolvidos neste estudo, todos com suas particularidades foram essenciais para somatória do conhecimento ao qual obtive. E aos seus tutores, pela confiança no trabalho proposto.

À Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, *campus* de Araçatuba (FMVA), por tornar possível a realização da pós-graduação e obtenção do título de mestre. E a toda sociedade que torna possível sua manutenção.

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.

Aos residentes do serviço de Anestesiologia Veterinária da FMVA, em especial a Júlia Guaraldo pelo suporte nos bastidores do projeto.

À TRADEVET – Equipamentos e produtos Veterinários pelo empréstimo da bomba de seringa MedRena Modelo SP-50, sem a qual este experimento não seria possível e, pela confiança a mim depositada.

À CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

“O destino não é uma questão de sorte, é uma questão de escolha”

William Jennings Bryan

OLIVEIRA, T. C. **Efeitos hemodinâmicos da infusão contínua de cetamina em cães anestesiados com propofol.** 2022. 40f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

RESUMO

Objetivou-se avaliar a repercussão hemodinâmica da administração de cetamina em cães anestesiados com propofol. Para tanto, utilizou-se 16 cães hípidos, de ambos os sexos, jovens, com peso de $10 \pm 2,7$ kg. A indução anestésica ocorreu através da taxa de 3 mg/kg/minuto/IV de propofol administrado ao efeito. Logo após a intubação orotraqueal, houve a manutenção anestésica com propofol 0,8 mg/kg/minuto e a instituição de um tempo de 15 minutos destinado a paramentação da monitoração ao paciente, incluindo a instituição de ventilação mecânica controlada a pressão (12 cmH₂O). Decorrido esse período ocorreu a instituição dos grupos experimentais, sendo o grupo controle (GP) (N=8) submetido ao bolus e infusão contínua de 1mL/kg/hora de NaCl 0,9% e o grupo tratamento (GPK) (N=8) ao bolus de 0,5 mg/kg e infusão de 1,8 mg/kg/hora de cetamina, ambos grupos associados ao propofol 0,8 mg/kg/minuto, havendo na sequência a coleta dos dados correspondentes ao momento basal (M0), das variáveis: frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), saturação da oxihemoglobina (SpO₂), temperatura esofágica (TEMP), índice de ejeção doppler (IED), índice cardíaco doppler (ICD), fração de encurtamento (FEC), fração de ejeção (FEJ) e índice de resistência vascular periférica (IRVP). As quais também foram recoletadas imediatamente após 20 minutos do início da obtenção dos valores basais (M1) e após 40 e 60 minutos do início do M0 (M2 e M3, respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos e entre os grupos experimentais (GP e GPK) para as variáveis hemodinâmicas avaliadas. Nas condições deste estudo, a infusão contínua de cetamina manteve os parâmetros hemodinâmicos estáveis.

Palavras-chave: Débito cardíaco. Dissociativo. NMDA. TIVA.

OLIVEIRA, T. C. **Hemodynamic effects of continuous infusion of ketamine in dogs anesthetized with propofol.** 2022. 40f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

ABSTRACT

The objective was to evaluate the hemodynamic repercussion of ketamine administration in propofol anesthetized dogs. For that, 16 healthy dogs male and female, young, weighing 10 ± 2.7 kg were used. Anesthetic induction occurred through the rate of 3 mg/kg/minute/IV of propofol administered to effect. Immediately after orotracheal intubation, anesthesia was maintained with propofol 0.8 mg/kg/minute and a period of 15 minutes was instituted for patient monitoring attire, including an institution of pressure-controlled mechanical ventilation (12 cmH₂O). After this period, the experimental groups were established, the control group (GP) (N=8) being submitted to a bolus and continuous infusion of 1mL/kg/hour of 0.9% NaCl and the treatment group (GPK) (N= 8) bolus of 0.5 mg/kg and infusion of 1.8 mg/kg/hour of ketamine, both groups associated with propofol 0.8 mg/kg/minute, followed by the collection of data corresponding to baseline (M0), of the variables: heart rate (HR), blood pressure (BP), oxyhemoglobin saturation (SpO₂), esophageal temperature (TEMP), doppler ejection index (DDI), doppler cardiac index (DCI), shortening fraction (ECF), ejection fraction (FEJ) and peripheral vascular resistance index (RIVP). They were also collected immediately after 20 minutes from the beginning of obtaining baseline values (M1) and after 40 and 60 minutes from the beginning of M0 (M2 and M3, respectively). There was no statistically significant difference between the moments and between the experimental groups (GP and GPK) for the hemodynamic variables evaluated. Under the conditions of this study, continuous infusion of ketamine maintained stable hemodynamic parameters.

Keywords: Cardiac output. Dissociative. NMDA. TIVA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Cronologia dos procedimentos realizados durante o estudo: “Efeitos hemodinâmicos da infusão contínua de cetamina em cães anestesiados com propofol”. M0: momento basal, 15 minutos após o início da infusão contínua de propofol; M1: imediatamente após início da infusão contínua de cetamina ou NaCl 0,9%; M2: 20 minutos após a início da infusão contínua de cetamina ou NaCl 0,9%; M3: 40 minutos após início da infusão contínua de cetamina ou NaCl 0,9%.....	23
-------------------	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Média $\pm$ desvio padrão das variáveis hemodinâmicas em cães submetidos a infusão contínua de 0,8 mg/kg/minuto/IV de propofol (GP, n=8) isolado e em associação a 1,8 mg/kg/hora/IV de cetamina (GPK, n=8), no momento basal (M0), após administração do bolus de NaCl 0,9% ou de 0,5 mg/kg/IV de cetamina (M1), e, 40 (M2) e 60 (M3) minutos após a administração dos <i>bolus</i> , respectivamente.....	28
-------------------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

%	porcentagem
°C	graus Celsius
Aao	área aórtica
ANOVA	análise de variância
ASA I	hígidos, conforme American Society of Anesthesiologists
ASC	área de superfície corporal
bpm	batimentos por minuto
CEUA	comitê de ética no uso de animais
DC	débito cardíaco
DIVEd	diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole
DIVEs	diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole
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
FMVA	Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba
GABA	ácido gama-aminobutírico
GP	grupo controle (propofol + NaCl)
GPK	grupo experimental (propofol + cetamina)
ICD	índice cardíaco Doppler
IED	índice de ejeção Doppler
IRVP	índice de resistência vascular periférica

Kg	quilograma
M ₀	momento basal, 15 minutos após o início da infusão de propofol
M ₁	imediatamente após início da infusão de cetamina ou NaCl 0,9%
M ₂	momento 20 minutos após início da infusão de cetamina ou NaCl 0,9%
M ₃	momento 40 minutos após início da infusão de cetamina ou NaCl 0,9%
mg	miligrama
mpm	movimentos por minuto
MHz	mega-hertz
mL	mililitro
mmHg	milímetro de mercúrio
MPA	medicação pré-anestésica
NaCl	Cloreto de sódio
NMDA	N-metil-D-aspartato
OH	ovariohisterectomia
OR	orquiectomia
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
RVS	resistência vascular sistêmica
SNAS	sistema nervoso autonômico simpático
SpO ₂	saturação periférica da oxihemoglobina
SRD	sem raça definida
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido

TEMP	temperatura esofágica
TEVE	tempo de ejeção do ventrículo esquerdo
TIVA	anestesia total intravenosa
TRIV	tempo de relaxamento isovolumétrico
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VMEF	velocidade média de encurtamento das fibras
VPPI	ventilação com pressão positiva intermitente
VTI	integral tempo-velocidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 MATERIAL E MÉTODO	20
2.1 Animais	20
2.2 Preparo dos animais	20
2.3 Protocolo Experimental	21
2. 4. Variáveis avaliadas	23
2.4.1 FC.....	24
2.4.2 Mensuração da PAS, PAD e PAM pelo método invasivo	24
2.4.3 SpO ₂	24
2.4.4 TEMP.....	24
2.4.5 Exame Ecocardiográfico	24
2.5 Análise estatística dos dados	26
3 RESULTADOS.....	27
4 DISCUSSÃO	29
5 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
ANEXO 1 – COMITÊ DE ÉTICA	39

1 INTRODUÇÃO

A anestesia total intravenosa (TIVA) é uma alternativa aos anestésicos inalatórios para a condução de procedimentos anestésicos. Com a introdução de novos agentes anestésicos intravenosos não cumulativos de curta ação, bem como avanços na tecnologia de bombas de infusão, seu uso vem crescendo na rotina anestésica de pequenos animais (MANNARINO et al., 2012; KENNEDY; SMITH, 2015).

Dentre os fármacos empregados nessa técnica podemos citar o propofol, um anestésico geral intravenoso caracterizado pela sua rápida velocidade de distribuição e depuração, agregando assim características desejáveis à manutenção da anestesia por infusão contínua em muitas espécies. Tal fármaco exerce seus efeitos no sistema nervoso central por meio da interação com os receptores GABA A (ácido gama-aminobutírico) e inibição do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), através da modulação do canal “*gating*”. No sistema cardiorrespiratório sabe-se que seus efeitos são dose dependentes, podendo haver tanto estimulação ou depressão cardiovascular, com tendência a depressão ventilatória com o aumento de dose empregada (AGUIAR, 2001; MUIR, 2008; GRIMM et al., 2015).

Foi relatado que o propofol causa depressão cardiovascular dose-dependente secundária a reduções na contratilidade miocárdica e resistência vascular sistêmica (RVS) (PAGEL, 1993; NAGASHIMA, 1999; NAGASHIMA; FURUKAWA; CHIBA, 2000). Nesse sentido, é comum que durante a TIVA sejam administrados concomitante ao propofol outros fármacos com finalidade analgésica, que também venham a minimizar a depressão cardiovascular resultante da infusão contínua de propofol (MOZEM et al., 2017).

Dentre os fármacos eleitos a tal associação aos protocolos de TIVA tem-se a cetamina, um derivado da fenciclidina com efeitos anestésicos e analgésicos produzidos pelo antagonismo do receptor NMDA, cujos efeitos cardiovasculares são caracterizados por depressão direta da contratilidade miocárdica (PAGEL et al. 1992; GELISSEN et al. 1996), geralmente mascarados pela estimulação da atividade eferente simpática, que aumenta a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA) (WONG; JENKINS 1974). Ou seja, ao contrário de muitos anestésicos, a cetamina geralmente causa aumento na FC e PA como resultado do aumento da atividade simpatomimética (WONG; JENKINS, 1974).

Estudos anteriores, comparando os efeitos do propofol sozinho e propofol em associação com cetamina, na PA mostraram que a TIVA com propofol e cetamina suporta melhor a pressão arterial média (PAM) do que o propofol administrado sozinho (SELISKAR et al., 2007; KENNEDY; SMITH, 2015).

Nesse cenário, tem-se que o foco principal do monitoramento anestésico envolve a avaliação da profundidade anestésica e suas consequências cardiovasculares. Muitos parâmetros monitorados, como a PA, embora importantes por si só, podem ter pouco a ver com fluxo direto e a perfusão tecidual, e neste contexto, há algum tempo se reconhece que o débito cardíaco (DC) mensurado por técnica minimamente invasiva, através da ecocardiografia, seria uma adição útil a monitoração anestésica (BOON, 2011; GRIMM et al., 2015).

Isso posto, com este estudo objetivou-se avaliar a repercussão hemodinâmica da infusão contínua de cetamina em cães hígidos anestesiados com propofol. Partiu-se da hipótese de que a associação de propofol e cetamina proporcionaria estabilidade dos parâmetros hemodinâmicos investigados.

2 MATERIAL E MÉTODO

2.1 Animais

O estudo foi desenvolvido no Laboratório de Anestesiologia Experimental, junto ao setor de cardiologia, da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba (FMVA), Universidade Estadual Paulista (UNESP) “Júlio de Mesquita Filho”. Para a realização da pesquisa foram utilizados animais provenientes de campanha de divulgação junto à comunidade local, a qual foi oferecida castração após realização do experimento. Para sua execução, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da referida instituição (processo nº 704/20) (Anexo 1) e o consentimento informado por parte dos tutores foi obtido antes da inclusão dos pacientes na pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram utilizados 16 cães sem raça definida (SRD), não braquicefálicos, classificados como pacientes ASA I (hígidos, conforme os critérios da *American Society of Anesthesiologist*), com idade entre três e cinco anos, com peso de $10 \pm 2,7$ kg (média $\pm$ desvio padrão), de ambos os sexos, submetidos posteriormente a ovariectomia (OH) ou orquiectomia (OR) eletiva.

Para inclusão na pesquisa, os animais foram submetidos a realização prévia de consulta clínica, a qual incluía tanto exame físico quanto laboratorial (hemograma, bioquímicos de enzimas séricas creatinina e alanina aminotransferase e sorologia para leishmaniose - ELISA indireto para detecção de anticorpos IgG anti-leishmania de cães), além de exame eletrocardiográfico para atestarem o bom estado de saúde dos mesmos. Apenas os animais considerados sadios foram incluídos no estudo, estando automaticamente excluídos pacientes obesos, prenhes ou com qualquer outra alteração que envolvesse suspeita de enfermidade subjacente; nestes casos, os mesmos foram encaminhados para tratamento.

2.2 Preparo dos animais

Antes de cada procedimento experimental os animais foram submetidos ao jejum alimentar de doze horas e hídrico de duas horas. No dia do experimento os mesmos foram pesados em balança padronizada para pesquisa, e submetidos ao exame físico pré-anestésico, constituído por ausculta cardíaca, pulmonar, aferição

da temperatura retal, avaliação da coloração de mucosas, tempo de preenchimento capilar, pulso femoral e percentual de hidratação, para confirmação da manutenção da normalidade dos parâmetros encontrados no dia da consulta clínica. Logo após, foi realizada tricotomia da região torácica, para realização do exame ecocardiográfico, e também da região das veias cefálicas e artérias metatársicas dorsais direita e esquerda, para obtenção do acesso venoso e arterial. Anterior a punção para obtenção dos acessos foi realizada antissepsia dos membros com álcool 70%.

Depois dos preparos citados acima, houve um intervalo de dez minutos para que houvesse tranquilização espontânea do paciente, tendo em vista que a manipulação poderia causar certo grau de estresse e alteração dos parâmetros vitais.

2.3 Protocolo Experimental

Após a seleção, os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos experimentais, com oito animais cada, com a ajuda de um gerador de plano de randomização disponível em plataforma online (www.randomization.com).

Medicação pré-anestésica (MPA) e a administração de quaisquer outros fármacos anterior a coleta de dados não foi realizada, a fim de evitar interferências farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre os medicamentos empregados e possíveis alterações nas variáveis estudadas. Antes do início de cada protocolo experimental os animais foram condicionados ao local da realização do estudo por um período de 15 minutos, climatizado a 23°C, juntamente com o anestesista, visando minimizar o estresse.

A indução anestésica consistiu na administração de propofol dose/efeito na taxa de 3 mg/kg/minuto (Propotil® 1%, Midfarma Produtos Farmacêuticos Ltda, Mandaguaçu, Brasil), onde após perda do tônus mandibular, reflexo laringotraqueal, palpebral lateral e rotação do globo ocular, os animais foram intubados com sonda endotraqueal do tipo *Murphy*, com diâmetro apropriado para seu porte, visando ocluir adequadamente a circunferência traqueal. A dose total de propofol e o tempo necessário para a intubação foram registrados. Na sequência, o paciente foi conectado ao circuito anestésico circular valvular para fornecimento de O₂ com fluxo diluente de 100 mL/kg/minuto e, submetidos a ventilação mecânica com pressão

positiva intermitente (VPPI) (12 cmH₂O) com frequência respiratória (*f*) ajustada para manter a normocapnia (ETCO₂ entre 35 mmHg e 45 mmHg). Após a indução anestésica e durante todo período experimental, a anestesia foi mantida com propofol 0,8 mg/kg/minuto/IV (Propotil® 1%, Midfarma Produtos Farmacêuticos Ltda, Mandaguaçu, Brasil), também por meio de bomba de infusão de seringa padronizada para o estudo (MedRena SP50, TRADEVET, Curitiba, Brasil). Durante todo o período experimental, os cães foram mantidos em decúbito lateral, cobertos com manta térmica (Warm Air Blower Unit TC3000, Gaymar Industries).

O auxílio na monitoração transanestésica ocorreu com o emprego de monitor multiparamétrico (Cardiicap 5, Datex Ohmeda, Helsinki, Finland), o qual forneceu valores de frequência de pulso (FC), saturação periférica da oxihemoglobina (SpO₂), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) e temperatura esofágica (TEMP). A mensuração da PA pelo método direto, consistiu na inserção de um cateter na artéria metatarsiana dorsal, o qual foi acoplado a um transdutor de pressão com circuito preenchido com solução heparinizada (5UI/mL).

Após a distribuição aleatória, os animais foram alocados em grupo controle (GP) com fornecimento de NaCl 0,9% ou ao grupo experimental (GPK) com fornecimento de 1,8 mg/kg/hora/IV de cetamina racêmica (Quetamina® 10% Injetável Vetnil, Louveira, Brasil), ambos administrados na taxa de 1 mL/kg/hora, sob manutenção anestésica com propofol 0,8 mg/kg/hora/IV.

A infusão do GPK foi precedida por *bolus* de 0,5 mg/kg/IV (1,8 mg/mL) de cetamina administrada em bomba de seringa, em um intervalo de tempo de dois minutos para minimizar a incidência de efeitos adversos. Para GP foi administrado *bolus* de NaCl 0,9% com o mesmo volume ao que seria fornecido caso o animal pertencesse ao GPK.

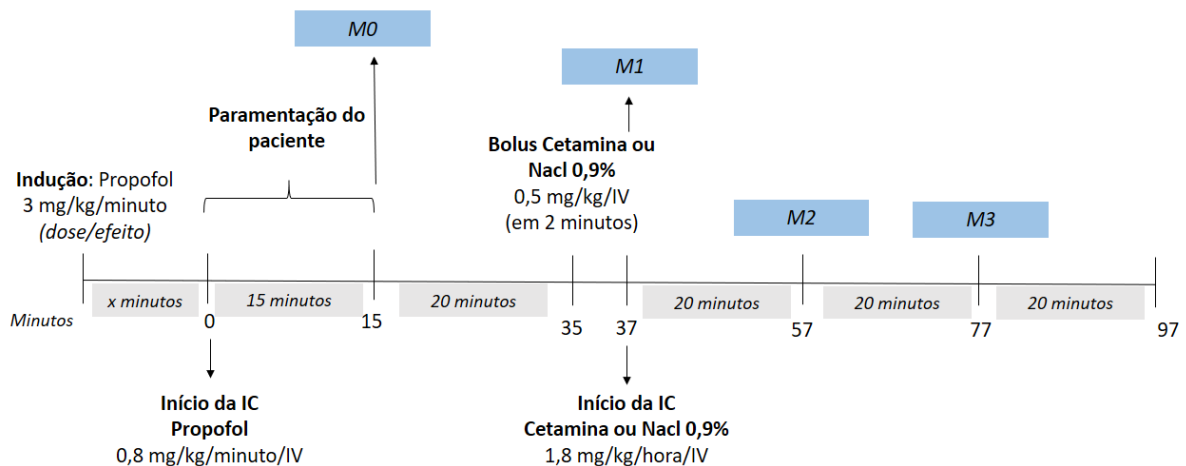
Os fármacos do GPK e GP foram administrados em bomba de seringa e diluídos de forma que a concentração final por mL, de cada fármaco, fosse correspondente a dose experimental, e conseqüentemente fornecidos a uma taxa de 1 mL/kg/hora (para atingir a dose experimental almejada), ou seja, em ambos os grupos o volume total infundido foi o mesmo. Essa mesma diluição foi utilizada para fornecimento do *bolus*. Anterior a experimentação, as bombas de infusão (MedRena SP50, TRADEVET) foram checadas quanto a sua calibração. Cabe salientar que as

soluções para infusão foram preparadas por um profissional que não participou da avaliação dos dados.

Após 15 minutos da intubação, estabilização do plano anestésico e imediatamente antes da administração dos *bolus* e início das infusões, foi realizada a primeira coleta dos parâmetros de interesse, em tempo experimental denominado momento basal (M0). Na sequência novos valores foram coletados após 20, 40, 60 minutos do início das infusões contínuas (NaCl 0,9% ou cetamina), imediatamente após a administração do *bolus*, denominados momentos experimentais M1, M2 e M3, respectivamente (Figura 1).

O anestesista responsável pelo estudo não foi informado quanto ao grupo experimental ao qual o cão pertencia, uma vez que as diluições foram feitas por outro pesquisador no dia do experimento.

Figura 1 - Cronologia dos procedimentos realizados durante o estudo: “Efeitos hemodinâmicos da infusão contínua de cetamina em cães anestesiados com propofol”. M0: momento basal, 15 minutos após o início da infusão contínua de propofol; M1: imediatamente após início da infusão contínua de cetamina ou NaCl 0,9%; M2: 20 minutos após a início da infusão contínua de cetamina ou NaCl 0,9%; M3: 40 minutos após início da infusão contínua de cetamina ou NaCl 0,9%.



IC: Infusão contínua; NaCl: Cloreto de sódio.

Fonte: Arquivo pessoal, 2022.

2. 4. Variáveis avaliadas

A avaliação das variáveis foi realizada por membros da equipe, os quais desconheciam o tratamento administrado. Em cada um dos momentos preconizados no protocolo experimental realizou-se as seguintes avaliações:

2.4.1 FC

Foi avaliada em batimentos por minuto (bpm), determinada por frequência de pulso por meio de oxímetro posicionado na língua e conectado ao monitor multiparamétrico.

2.4.2 Mensuração da PAS, PAD e PAM pelo método invasivo

As variáveis foram aferidas pelo método direto (invasivo) e determinadas através da leitura em monitor multiparamétrico e descritas em mmHg. Por inspeção visual e identificação de pulso por palpação, o percurso da artéria metatársica dorsal foi localizado e a inserção de cateter, com diâmetro compatível com o porte do paciente, realizada. O acesso arterial foi acoplado ao transdutor de pressão, com circuito preenchido com NaCl 0,9% heparinizada (5 UI/mL), o qual foi posicionado no nível do coração, como referência “zero” para calibração do aparelho, e conectado ao monitor multiparamétrico. A confirmação do correto posicionamento do cateter se deu pela identificação de sua curva característica no monitor, e pela pulsação do fluido presente no circuito de mensuração.

2.4.3 SpO₂

A SpO₂ foi avaliada em porcentagem (%) por meio do oxímetro de pulso posicionado na língua e conectado ao monitor multiparamétrico.

2.4.4 TEMP

A temperatura esofágica foi avaliada em graus Celsius (°C), por meio da inserção da extremidade de um termômetro dentro do esôfago o qual era acoplado ao monitor multiparamétrico.

2.4.5 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 após o termino do experimento.

Para tanto, após a indução anestésica, os cães foram mantidos em decúbito lateral direito onde 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), fração de encurtamento (FEC) e fração de ejeção (FEJ).

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

Todas as mensurações de variáveis ecocardiográficas foram realizadas em triplicata e após aquisição de todas as medidas, foram calculados os índices ecocardiográficos de interesse hemodinâmico: índice de ejeção doppler (IED), índice cardíaco doppler (ICD) e índice de resistência vascular periférica (IRVP).

As fórmulas utilizadas para o cálculo dos índices ecocardiográficos estão descritas abaixo:

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

Onde, ASC = peso (g)^{0,67}/1000;

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

$$FEC (\%) = \frac{DIVEd (mm) - DIVEs(mm)}{DIVEd (mm)} \times 100$$

$$FEJ (\%) = \frac{VVEd - VVEs}{VVEd} \times 100$$

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

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

2.5 Análise estatística dos dados

Foi realizada análise de variância (ANOVA) por medidas repetidas para comparação entre os grupos, momentos e a interação grupo e momento, seguida do Teste de Tukey para fornecer o contraste entre os grupos. Para demonstrar a normalidade foi realizado um gráfico Q-Q de comparação com quantis de uma distribuição normal teórica. As diferenças entre as médias foram consideradas significativas quando $p\text{-valor} < 0,05$.

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

3 RESULTADOS

Todos os dezesseis cães envolvidos no estudo apresentaram valores de exame físico geral, hemograma e bioquímico dentro da normalidade para a espécie canina e sorologia negativa para leishmaniose.

Foram incluídos no estudo doze fêmeas e quatro machos, com peso de $10 \pm 2,7$ kg (média $\pm$ desvio padrão), todos sem raça definida. A média $\pm$ desvio padrão da dose de propofol requerida para indução anestésica e o tempo para indução anestésica foi de $7,15 \pm 1,01$ mg/kg/IV e 143 ± 19 segundos e $8,25 \pm 0,96$ mg/kg/IV e 169 ± 21 segundos para GP (n=8) e GPK (n=8), respectivamente.

Com relação ao plano anestésico no GP, sete cães (87%) mantiveram o globo ocular rotacionado, oscilando entre a presença e ausência de reflexos palpebrais, dentro e entre os momentos experimentais, enquanto um deles (13%) manteve o globo ocular centralizado e levemente rotacionado em alguns períodos. No GPK, dois (25%), três (37,5%) e três (37,5%) cães possuíam, respectivamente, o globo ocular rotacionado, centralizado e em ambas apresentações no decorrer do período experimental a partir do M1, sendo que anterior a esse momento, ou seja, em M0, sete cães (87%) apresentaram o globo ocular rotacionado, oscilando entre a presença e ausência de reflexos palpebrais, e um (13%) centralizado, assim como no GP.

Em relação as variáveis hemodinâmicas e ecocardiográficas avaliadas, não houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os momentos experimentais para todos os parâmetros, exceto para a temperatura esofágica. 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 (M0, M1, M2 e M3) (Tabela 1).

Embora sem diferença significativa ($p = 0,057$) a associação de propofol e cetamina (GPK), nas doses propostas, resultou em valores de FC 10,8% maiores em média quando comparados ao GP durante os momentos avaliados. Enquanto a magnitude dos valores médios do IRVP em GPK foi 17,7% menor que a apresentada no GP.

Vale ressaltar que em ambos os grupos no M0 os cães estavam sobre o mesmo tratamento, portanto, ausência de diferença significativa entre os grupos era esperada para as variáveis estudadas nesse momento.

Tabela 1 - Média $\pm$ desvio padrão das variáveis hemodinâmicas em cães submetidos a infusão contínua de 0,8 mg/kg/minuto/IV de propofol (GP, n=8) isolado e em associação a 1,8 mg/kg/hora/IV de cetamina (GPK, n=8), no momento basal (M0), após administração do bolus de NaCl 0,9% ou de 0,5 mg/kg/IV de cetamina (M1), e, 20 (M2) e 40 (M3) minutos após a administração dos *bolus*, respectivamente.

Variável	Grupo	Momento experimental			
		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
SpO ² (%)	GP	99,6 $\pm$ 0,5	99,9 $\pm$ 0,3	99,5 $\pm$ 0,5	99,5 $\pm$ 0,5
	GPK	99,7 $\pm$ 0,4	99,7 $\pm$ 0,4	99,1 $\pm$ 0,9	99,2 $\pm$ 0,4
Temperatura (°C)	GP	38,1 $\pm$ 0,66	37,7 $\pm$ 0,68	37,3 $\pm$ 0,65	36,9,5 $\pm$ 0,75
	GPK	37,4 $\pm$ 0,35	37,0 $\pm$ 0,39*	36,8 $\pm$ 0,54*	36,7 $\pm$ 0,54*
IED (mL/batimento/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
FEC (%)	GP	35 $\pm$ 3,6	35 $\pm$ 3,4	35 $\pm$ 2,6	35 $\pm$ 3,2
	GPK	33 $\pm$ 2,8	34 $\pm$ 2,2	34 $\pm$ 4,0	34 $\pm$ 4,6
FEJ (%)	GP	66 $\pm$ 4,9	66 $\pm$ 4,6	66 $\pm$ 3,6	67 $\pm$ 4,0
	GPK	64 $\pm$ 3,2	65 $\pm$ 3,0	65 $\pm$ 4,7	65 $\pm$ 6,0
IRVP (dina*segundos/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

* Diferença significativa entre os grupos (p<0,05);

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica; SpO₂: Saturação da oxihemoglobina; IED: índice de ejeção *doppler*; ICD: índice cardíaco *doppler*; FEC: fração de encurtamento; FEJ: fração de ejeção; IRVS: índice de resistência vascular sistêmica.

4 DISCUSSÃO

A taxa de 3 mg/kg/minuto utilizada para indução anestésica foi empregada visando promover um plano de anestesia de forma rápida o suficiente a evitar o segundo estágio de anestesia e conseqüentemente prevenir a instalação de movimentações involuntárias (CATTAL et al., 2015). Todos os pacientes foram induzidos de forma satisfatória e foram intubados com facilidade.

A dose de propofol requerida para indução anestésica no presente estudo encontrou-se dentro dos intervalos de referência disponíveis na literatura para cães sem MPA; os quais possuem algumas diferenças atribuídas ao desenho experimental, incluindo velocidade de administração, critérios de intubação e temperamento dos animais (LOPES et al., 2010; GRIMM et al., 2015; DAVIS et al., 2017). Dose essa que poderia ter sido reduzida caso fosse utilizada MPA e/ou fármacos co-indutores, semelhante ao que ocorre durante a manutenção da anestesia quando empregado protocolo multimodal, uma vez que dados publicados nos mostram redução no requerimento da taxa de manutenção de propofol quando essa técnica é aplicada (KENNEDY; SMITH, 2015; REED et al., 2015; DAVIS et al., 2017).

A taxa de infusão de propofol aqui utilizada para manutenção da anestesia foi selecionada com base nos estudos de Mannarino et al., 2012, Kennedy e Smith, 2015, Reed et al., 2015 e Davis et al., 2017 onde os autores descreveram, respectivamente, a taxa de infusão mínima de $0,51 \pm 0,08$ mg/kg/minuto, $0,6 \pm 0,1$ mg/kg/minuto, $0,76 \pm 0,1$ mg/kg/minuto e $0,60 \pm 0,04$ mg/kg/minuto de propofol para prevenir movimento em resposta a um estímulo elétrico em cães sem MPA.

Apesar de nosso estudo não envolver estímulo nocivo, as trocas de decúbito que eram realizadas para as avaliações ecocardiográficas (duas vezes por momento experimental), possuíam potencial de promover estímulo de superficialização da anestesia ao paciente, e, devido a isso optamos por uma dose mais elevada para que os parâmetros investigados não sofressem essa influência.

Nossos “testes pilotos” iniciaram com a dose de manutenção de 0,6 mg/kg/minuto, no entanto, a dose de 0,8 mg/kg/minuto demonstrou-se mais viável visto o delineamento e o objetivo experimental. Na dose teste mais baixa alguns pacientes apresentaram tremores musculares, demonstrando plano superficial de

anestesia (CATTAL et al., 2015), o que também dificultava a qualidade na obtenção das imagens ecocardiográficas.

O tempo de 15 minutos destinado a paramentação do paciente foi estipulado com base no tempo necessário não só para a instituição da monitoração, mas também no tempo requerido para o estabelecimento de um equilíbrio plasmático da dose de infusão do propofol, com base nos trabalhos de Mannarino et al. 2012, Ribeiro et al., 2012 e Reed et al. 2015.

Sabendo que a coadministração de cetamina ao propofol tem sido utilizada na intenção de neutralizar os efeitos indesejados dessas drogas (MARTINEZ-TABOADA; LEECE, 2014) e com base na informação de que a cetamina quando administrada isoladamente nas doses de 1,2 e 2,4 mg/kg/hora por um período de 12 horas em cães conscientes não promovem lesão miocárdica e alterações ecocardiográficas (FRANCO et al., 2018), e que quando na dose de 1,8 mg/kg/hora promove concentração plasmática suficiente para analgesia (KAKA et al., 2016), optamos por empregar tal dose com a finalidade de verificar seu comportamento hemodinâmico quando associada ao protocolo de TIVA com propofol.

Os efeitos hemodinâmicos relatados da cetamina via estimulação do sistema nervoso simpático e estimulação direta do sistema nervoso central (TWEED; MINUCK; MYMIN, 1972) não foram observados no presente delineamento experimental, uma vez que não foi observado elevação significativa dos parâmetros avaliados (FC, PA, IED, ICD, FEC, FEJ e IRVP), no entanto, mantiveram-se constantes ao longo do tempo, semelhante estabilidade cardiovascular foi relatada por Monzem et al., 2017 ao empregar 0,6 mg/kg/hora de cetamina associada ao propofol dose/efeito. Ausência de elevação nos parâmetros também foi observado por Bustamante et al., 2022, quando cetamina 1,5 mg/kg/hora foi administrada em cães submetidos a anestesia com propofol e bloqueio epidural e, por Mannarino et al., 2012, quando a cetamina foi administrada na dose de 6 mg/kg/hora associada ao propofol.

Como dito, esperava-se que a cetamina fosse capaz de promover estimulação simpática, uma vez que quando administrada durante duas horas de anestesia na proporção de 1:1 mg/mL com propofol houve elevação significativa da FC e PAM (KENNEDY; SMITH, 2015), semelhante ao que ocorre na indução anestésica, que quando administrada na mesma proporção resultou em maior

frequência de pulso e PAM, quando comparado ao grupo com propofol isolado (MARTINEZ-TABOADA; LEECE, 2014). Diferente de quando administrada em doses mais baixas, uma vez que a cetamina 0,25 e 0,5 mg/kg como agentes co-indutores não alteraram FC e PA (MAIR et al., 2009), sugerindo uma ação dose dependente.

A ausência de incremento na PA também foi relatada em cães anestesiados com 6 mg/kg/hora de cetamina ou 3 mg/kg/hora de dextrocetamina e propofol (0,4 mg/kg/min) quando comparados a anestesia com propofol isolado (0,6 mg/kg/min). Além de não apresentar diferenças quanto a FC entre os tratamentos propostos (SARTURI et al, 2021). Mesmo quando utilizada em maiores doses, tanto a cetamina 12 mg/kg/hora como a dextrocetamina 6 mg/kg/hora não promoveram aumento de PA em cães anestesiados com propofol dose/efeito (INTELISANO et al., 2008).

O IRVP se apresentou com menor magnitude no GPK (redução de 17,7%), mesmo que sem diferença significativa com GP, provavelmente em virtude da vasodilatação promovida e/ou intensificada pelo propofol (PAGEL; WARLTIER 1993; NAGASHIMA et al. 1999; NAGASHIMA; FURUKAWA; CHIBA, 2000), ou induzida por uma inibição dos mecanismos vasopressores medulares (MUIR; GADAWSKI 2002), ou ainda pelo simples fato da FC do GPK ter sido maior (desde M0), uma vez que essa variável é inversamente proporcional ao IRVP. No entanto, os valores de IRVP, em ambos os grupos, foram superiores ao observados com a taxa de 0,6 mg/kg/minuto de propofol (MARQUES et al., 2018), e 1,25 mg/kg/minuto de propofol (MANNARINO et al., 2014), provavelmente devido ao ICD ter sido inferior no estudo em tela e, matematicamente, ser inversamente proporcional ao IRVP. Em doses maiores, tanto a cetamina 12 mg/kg/hora como a dextrocetamina 6 mg/kg/hora mantiveram o IRV e o ICD estáveis (INTELISANO et al., 2008).

Nossos valores de FEC e FEJ foram de magnitude semelhante a observada quando cetamina 1,2 e 2,4 mg/kg/hora foi administrada em cães conscientes por um período de 12 horas (FRANCO et al., 2018), tanto no GP quanto no GPK, ou seja, pode-se inferir que a cetamina, mesmo na presença de propofol, não causa prejuízo à essas variáveis (e também ao IRVP), diferente do que ocorreu com ICD que foi menor em nossa pesquisa quando comparado ao autor supracitado. No entanto, cabe salientar que a interpretação do DC deve ser realizada de acordo com a demanda metabólica, assim, não podemos inferir que o DC seja aceitável ou

não, sem os parâmetros de oxigenação tecidual (RABELO; RIBEIRO, 2013), sendo essa uma das limitações de nosso estudo.

Quando cães foram anestesiados com propofol em associação a 1,5 mg/kg/hora e 3 mg/kg/hora de cetamina houve elevação da FC quando comparado ao grupo que recebeu apenas propofol (REED et al., 2015), no entanto, é possível que esse estímulo simpático tenha ocorrido pelo fato da dose do propofol ter sido ajustada de acordo com o requerimento exigido pelos pacientes.

Ou seja, embora no presente estudo não tenha ocorrido elevação das variáveis hemodinâmicas investigadas, é possível que em situações cotidianas o contrário ocorra, uma vez que se reduz as taxas do anestésico geral. Nesse sentido, sugere-se que estudos futuros investiguem as repercussões hemodinâmicas envolvendo taxas equipotentes entre os grupos. Embora mesmo com doses não equipotentes pode-se observar que a cetamina, na dose empregada e associada ao propofol, não proporcionou depressão sobre o sistema cardiovascular nos animais estudados, proporcionando estabilidade global da função cardíaca.

Sabe-se que há relato de redução no requerimento de propofol correspondente a $27 \pm 10\%$, em cães sem MPA, quando associado a infusão contínua de 1,5 mg/kg/hora/IV de cetamina (REED et al., 2015), e de 50% quando utilizada na proporção de 1:1 com propofol (KENNEDY; SMITH, 2015), ou seja, partindo desse pressuposto e considerando que em nossa pesquisa não houve a redução na dose de propofol no GPK, podemos considerar a hipótese de que estes animais estiveram em planos mais profundos de anestesia quando comparado ao GP, e que mesmo sob essas circunstâncias mantiveram estabilidade hemodinâmica.

Tais achados corroboram aos encontrados por Ribeiro et al., 2012, ao afirmarem que os parâmetros hemodinâmicos fornecem pouca informação sobre a profundidade da anestesia, uma vez que ao ajustarem a dose do propofol para que os cães passassem do estágio superficial até o estágio profundo de anestesia, os mesmos mostraram perfil hemodinâmico estável, sendo a diminuição máxima da PAM o correspondente a 24%, concluindo que a estabilidade hemodinâmica proporcionada pelo propofol é um fator limitante a monitoração da profundidade anestésica.

A interferência do propofol deve ser considerada em nossos resultados. Existe a descrição de aumento significativo na FC e da PAM após uma hora de infusão de propofol (REED et al., 2015), logo, é possível que as respostas além de

serem dose dependentes sejam tempo dependentes, ou seja, torna-se plausível que os resultados desta pesquisa fossem diferentes caso o protocolo de anestesia se estendesse por maior período de tempo, o que não necessariamente indica que haveria os mesmos achados que o estudo citado, visto as diferenças metodológicas. Por outro lado, Davis et al., 2017 não notaram alterações significativas nessas variáveis ao longo do tempo, enquanto (KENNEDY; SMITH, 2015) observaram ausência de alteração significativa da FC e redução significativa da PAM, durante uma hora de anestesia.

Lopes et al., 2010 ao manterem a anestesia com 0,7 mg/kg/minuto/IV de propofol além de observarem o DC estável ao longo do período de investigação, constataram ainda que a avaliação doppler do fluxo pulmonar, foi um método clinicamente aceitável quando comparado a técnica de termodiluição, a qual é tida como o padrão ouro para mensuração do DC. Já em outra pesquisa, quando empregada dose maior de propofol (1,25 mg/kg/minuto/IV), houve redução significativa do DC e da PAM, ocorrendo ainda hipotensão em quadro de doze cães envolvidos no estudo, com valores de BIS compatíveis com anestesia profunda (MANNARINO et al., 2014). Nesse estudo, a redução da PA parece ter ocorrido pela diminuição no IC e na RVS, os mesmos autores atribuem a redução do DC a ação inotrópica negativa do propofol sobre o miocárdio.

Fora sua aplicação na espécie canina, a anestesia total intravenosa vem sendo estudada em outras espécies, a exemplo os bovinos, onde em bezerros sem administração de MPA e anestesiados com 0,6 e 0,8 mg/kg/minuto/IV de propofol por um período de uma hora não houve alterações hemodinâmicas clinicamente significativas quando avaliado FC, PAS, PAM, PAS e DC; embora tenha tido aumento da FC em ambos os grupos, e, aumento progressivo da PAM ao longo do tempo com a menor dose e diminuição com a dose maior, em virtude da maior redução da RVS, que resultou em vasodilatação (DESCHK et al., 2016).

Ambos os protocolos anestésicos resultaram em diminuição da temperatura esofágica ao longo do tempo de anestesia, assim como observado por Kennedy e Smith, 2015 ao administrarem propofol e por Sarturi et al., 2021 ao administrarem propofol associado a cetamina, redução esta que pode ser justificada pela diminuição da taxa de metabolismo basal, vasodilatação (SARTURI et al., 2021), depressão do sistema nervoso central, redução da atividade muscular e

redistribuição sanguínea em virtude da anestesia geral (BRODEUR; WRIGHT; CORTES, 2017).

Este estudo apresenta algumas limitações, a começar pela alta dispersão dos valores das variáveis resposta ao redor da média, o que faz pensar se os resultados encontrados podem ser comumente aferidos de forma aleatória na população ou se há influência do tratamento proposto sobre as mesmas, bem como, o fato de ter sido incluído na pesquisa apenas animais hígidos (de forma que os resultados aqui expressos não podem ser necessariamente extrapolados para pacientes com comorbidades), ausência de estímulo doloroso e ausência de demais fármacos que poderiam ser adicionados em um protocolo multimodal de anestesia, a começar pela MPA. Além do mais, novos estudos devem ser realizados avaliando a hemodinâmica em conjunto com a microcirculação, a fim de inferir se os achados são compatíveis à demanda metabólica, assim como, envolvendo avaliação ecocardiográfica comparativa com os animais em estado consciente e anestesiado.

5 CONCLUSÃO

Nas condições do presente estudo, a infusão contínua de cetamina associada ao propofol manteve repercussão estável dos parâmetros hemodinâmicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, A. J. A. et al. Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine. **Vet Anaesth Analg**, v. 28, n. 4, p. 220-224, 2001.

BOON, J. A. **Manual of Veterinary Ecocardiography**. 2. ed. Baltimore: Wiley-Blackwell, 2011. 767 p.

BRODEUR, A.; WRIGHT, A.; CORTES, Y. Hypothermia and targeted temperature management in cats and dogs. **J Vet Emerg Crit Care**, v. 27, n. 2, p. 151-163, 2017.

BUSTAMANTE, R. et al. Intraoperative effect of low doses of ketamine or dexmedetomidine continuous rate infusions in healthy dogs receiving propofol total intravenous anaesthesia and epidural anaesthesia: A prospective, randomised clinical study. **Res Vet Sci**, v. 143, p. 4-12, 2022.

CATTAL, A. et al. The incidence of spontaneous movements (myoclonus) in dogs undergoing total intravenous anaesthesia with propofol. **Vet Anaesth Analg**, v. 42, n. 1, p. 93-98, 2015.

DAVIS, C. A. et al. Effect of fentanyl on the induction dose and minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. **Vet Anaesth Analg**, v. 44, n. 4, p. 727-737, 2017.

DESCHK, M. et al. Continuous infusion of propofol in calves: bispectral index and hemodynamic effects. **Vet Anaesth Analg**, v. 43, n. 3, p. 309-315, 2016.

FRANCO, L. G. et al. 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.

GELISSEN, H. P. M. M. et al. Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. **Anesthesiology**, v. 84, n. 2, p. 397-403., 1996.

GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Veterinary anesthesia and analgesia**. 5 ed. Iowa: WILEY Blackwell. 2015. 1061 p.

INTELISANO, T. R. et al. Total intravenous anaesthesia with propofol-racemic ketamine and propofol-S-ketamine: a comparative study and haemodynamic evaluation in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Pesqui Vet Bras**, v. 28, n. 4, p. 216-222, 2008.

KAKA, U. et al. Serum concentration of ketamine and antinociceptive effects of ketamine and ketamine-lidocaine infusions in conscious dogs. **BMC Vet Res**, v. 12, n. 1, p. 1-10, 2016.

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**, v. 42, n. 4, p. 350-359, 2015.

LOPES, P. C. F. et al. Bispectral index in dogs at three intravenous infusion rates of propofol. **Vet Anaesth Analg**, v. 35, n. 3, p. 228-231, 2008.

LOPES, P. C. F. et al. 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.

MAIR, A. R. et al. A comparison of the effects of two different doses of ketamine used for co-induction of anaesthesia with a target-controlled infusion of propofol in dogs. **Vet Anaesth Analg**, v. 36, n. 6, p. 532-538, 2009.

MANNARINO, R. et al. Efeitos hemodinâmicos da anestesia em plano profundo com infusão intravenosa contínua de propofol ou propofol associado à lidocaína em cães. **Cienc. Rural**, v. 44, p. 321-326, 2014.

MANNARINO, R. et al. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. **Vet Anaesth Analg**, v. 39, n. 2, p. 160-173, 2012.

MARQUES, M. G. et al. 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.

MARTINEZ-TABOADA, F.; LEECE, E. A. Comparison of propofol with ketofol, a propofol-ketamine admixture, for induction of anaesthesia in healthy dogs. **Vet Anaesth Analg**, v. 41, n. 6, p. 575-582, 2014.

MONZEM, S. et al. Anestesia total intravenosa com propofol associado ao fentanil, lidocaína ou cetamina em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva. **Acta Sci. Vet.**, v. 45, p. 1-6, 2017.

MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A.; BEDNARSKI, R. M.; SKARDA, R. T. **Manual de anestesia veterinária**. 4.ed. Madrid: Elsevier, 2008. 643 p.

MUIR, W. W.; GADAWSKI, J. E. Cardiovascular effects of a high dose of romifidine in propofol-anesthetized cats. **Am. J. Vet. Res.**, v. 63, n. 9, p. 1241-1246, 2002.

NAGASHIMA, Y. et al. Cardiac effects of propofol and its interaction with autonomic nervous system in isolated, cross-circulated canine atria. **J. Anesth.**, v. 13, n. 1, p. 34-39, 1999.

NAGASHIMA, Y.; FURUKAWA, Y.; CHIBA, S. Propofol decreases contractility of isolated blood-perfused left ventricular muscle in the dog. **J. Anesth.**, v. 14, n. 1, p. 45-47, 2000.

PAGEL, P. S. et al. Ketamine depresses myocardial contractility as evaluated by the preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs with autonomic nervous system blockade. **Anesthesiology**, v. 76, n. 4, p. 564-572, 1992.

PAGEL, P. S.; WARLTIER, D. C. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. **Anesthesiology**, v. 78, n. 1, p. 100-108, 1993.

Rabelo, R. C.; Ribeiro, C. A. Conceitos de hemodinâmica e microcirculação. In: Rabelo, R. **Emergências de pequenos animais: Condutas clínicas e cirúrgicas no paciente grave**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013, p.97-110.

REED, R. A. et al. 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.

RIBEIRO, L. M. et al. Correlation between clinical signs of depth of anaesthesia and cerebral state index responses in dogs with different target-controlled infusions of propofol. **Vet Anaesth Analg**, v. 39, n. 1, p. 21-28, 2012.

SARTURI, V. Z. et al. Total intravenous anesthesia with propofol associated or not with remifentanyl, ketamine, or S-ketamine for laparoscopic ovariectomy in female dogs. **Top Companion Anim Med**, v. 45, p. 100575, 2021.

SELIŠKAR, A. et al. Total intravenous anaesthesia with propofol or propofol/ketamine in spontaneously breathing dogs premedicated with medetomidine. **Vet. Rec.**, v. 160, n. 3, p. 85-91, 2007.

TWEED, W. A.; MINUCK, M.; MYMIN, D. Circulatory responses to ketamine anesthesia. **Anesthesiology**, v. 37, n. 6, p. 613-619, 1972.

WONG, D. H. W.; JENKINS, L. C. An experimental study of the mechanism of action of ketamine on the central nervous system. **Can J Anaesth**, v. 21, n. 1, p. 57-67, 1974.

ANEXO 1 – COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"



CAMPUS ARAÇATUBA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
CEUA - Ethics Committee on the Use of Animals

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