

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

ANA ELISA GREGUI WATANABE MARQUES

**Avaliação ecocardiográfica de coelhos submetidos à
infusão contínua de lidocaína sedados com midazolam**

**Araçatuba
2019**

Ana Elisa Gregui Watanabe Marques

**Avaliação ecocardiográfica de
coelhos submetidos à infusão
contínua de lidocaína sedados com
midazolam**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, Campus de Araçatuba, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestra em Ciência Animal (Fisiopatologia Médica e Cirúrgica).

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

**Araçatuba
2019**

M357a

Marques, Ana Elisa Gregui Watanabe

Avaliação ecocardiográfica de coelhos submetidos à infusão contínua de lidocaína sedados com midazolam / Ana Elisa Gregui Watanabe Marques. -- Araçatuba, 2019

51 p. : tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba

Orientador: Paulo Sergio Patto Santos

Coorientador: Wagner Luis Ferreira

1. Coração. 2. Ecocardiografia. 3. Função sistólica. 4. Função diastólica. 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

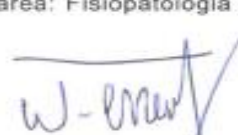
Título: AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DE COELHOS SUBMETIDOS À INFUSÃO
CONTÍNUA DE LIDOCAÍNA SEDADOS COM MIDAZOLAM

AUTORA: ANA ELISA GREGUI WATANABE MARQUES

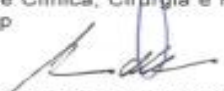
ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

COORIENTADOR: WAGNER LUIS FERREIRA

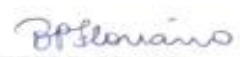
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. WAGNER LUIS FERREIRA

Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp


Prof. Dr. GUILHERME DE PAULA NOGUEIRA

Departamento de Apoio, Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp


Profa. Dra. BEATRIZ PEREZ FLORIANO

Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-UNIFIO / Ourinhos/SP

Araçatuba, 02 de julho de 2019.

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

ANA ELISA GREGUI WATANABE MARQUES – nascida em Votuporanga – SP, no dia 11 de dezembro de 1991, ingressou no curso de Medicina Veterinária pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Araçatuba – SP em 2010. Durante a graduação, realizou estágios nas áreas de Radiologia Veterinária, Anatomia Patológica Especial Veterinária, Anatomia Patológica Geral Veterinária, Clínica Cirúrgica e Clínica Médica de Pequenos Animais. Em 2012, foi bolsista de iniciação científica FAPESP na área de Enfermidades Parasitárias. Em 2014, realizou o Curso de Aperfeiçoamento em Cardiologia Veterinária na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (UNESP), Jaboticabal – SP e realizou estágio curricular supervisionado na mesma instituição nas áreas de Cardiologia Veterinária e Clínica Médica de Pequenos Animais; na clínica veterinária Galera dos Bichos, Votuporanga – SP, e na Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba (UNESP), na área de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais. Em 2015, iniciou o programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária, com ênfase em Clínica Médica de Pequenos Animais, no Hospital Veterinário “Luiz Quintiliano de Oliveira”, da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba – SP (UNESP). Após o termino da residência em 2017, ingressou como aluna de mestrado no programa de pós-graduação em Ciência Animal na área de concentração em Fisiopatologia Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais. Durante o programa, participou da rotina hospitalar no Setor de Cardiologia Veterinária do Hospital Veterinário “Luiz Quintiliano de Oliveira”, da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba – SP (UNESP); ministrou palestras e cursos de curta duração na área de Cardiologia Veterinária em outras instituições e ministrou aulas teóricas e práticas para alunos da graduação da mesma instituição.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por guiar meus passos e renovar as minhas forças a cada dia.

Ao meus pais Sandra e Edmilson, por não medirem esforços para transmitir os seus valores e me proporcionar boa educação. Ao meu irmão Daniel, por ser minha companhia desde a infância. Sou grata a Deus pela sua vida.

Ao meu amado esposo Marcel, por estar ao meu lado em cada dificuldade, por ser a voz de Deus para me acalmar e orientar. Obrigada por literalmente segurar minha mão nos momentos que mais preciso e acreditar em mim.

Aos professores Patto e Wagner, pela orientação constante, fundamental para execução e conclusão desta etapa profissional. Os admiro pelo profissionalismo e caráter. Obrigada por toda paciência.

A todos os meus amigos que me ouviram, me incentivaram e me ajudaram das mais diversas formas para que este projeto pudesse ser finalizado.

À Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba – UNESP, por toda estrutura física e científica cedida, a qual foi primordial para o surgimento e andamento do experimento.

A todos os professores e funcionários do Hospital Veterinário “Luiz Quintiliano de Oliveira”, por me acolherem após a graduação, no programa de residência e por ceder sua estrutura e recursos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (Processo 2017/20513-3) pelo apoio financeiro.

Aos meus amigos anestesistas Bárbara e Stephano, pelo auxílio indispensável durante todo o experimento. Aprendemos muito juntos.

Às alunas de iniciação científica, Isabella, Ana Beatriz e Natália, pelo empenho e dedicação, os quais foram fundamentais para a execução do experimento, além da amizade que foi construída.

Aos “meus coelhos” por serem pacientes e apesar de “pouco domesticados” colaboraram em tempo integral durante a fase experimental.

A todos que de alguma forma colaboraram direta ou indiretamente para o desenvolvimento do projeto.

Confie no Senhor de todo o seu coração e não se apoie em seu próprio entendimento. Reconheça o Senhor em todos os seus caminhos, e Ele endireitará as suas veredas.

Provérbios 3:5,6

MARQUES, A.E.G.W. **Avaliação ecocardiográfica de coelhos submetidos à infusão contínua de lidocaína sedados com midazolam.** 2019. M357a. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2019.

RESUMO

A lidocaína é um fármaco versátil muito utilizado na rotina clínica. No entanto, há poucos estudos que avaliam os seus efeitos sobre o coração. Para esta finalidade, a ecocardiografia transtorácica é uma ferramenta que possibilitava a avaliação das funções sistólica e diastólica em tempo real. Como este estudo, objetivou-se avaliar os efeitos da infusão contínua de lidocaína sobre as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo de coelhos hígidos sedados com midazolam. Para tanto, foram utilizados dez coelhos da raça Nova Zelândia, quatro machos e seis fêmeas, com idade de nove meses, pesando $3,2 \pm 0,3$ kg, sendo todos os animais sedados com midazolam na dose de 1 mg/kg pela via intramuscular e submetidos a dois tratamentos experimentais (controle e lidocaína) com intervalo mínimo de sete dias entre os tratamentos. No tratamento controle (TC) administrou-se solução de cloreto de sódio a 0,9% (0,05 mL/kg) em *bolus* seguida de infusão contínua na taxa de 5 mL/hora; no tratamento lidocaína (TL) administrou-se primeiramente um *bolus* de lidocaína a 2% sem vasoconstritor na dose de 1 mg/kg seguido de infusão contínua na taxa de 50 µg/kg/minuto, sendo mantidos os mesmos volumes administrados para ambos os tratamentos. As principais variáveis analisadas foram: frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), índice de resistência vascular periférica (IRVP), índice cardíaco Doppler (ICD), fração de encurtamento (FEC), fração de ejeção (FEJ), velocidade da onda S' e relação E'/A'. Todos os parâmetros ecocardiográficos e de pressão arterial foram avaliados antes do início do *bolus* (M_B) e 20, 40 e 60 minutos após o início da infusão contínua (M₂₀, M₄₀ e M₆₀). As variáveis estudadas foram submetidas ao teste de ANOVA com medidas repetidas e teste *post hoc* de Tuckey por meio do software GraphPad Prism 6.01. Não houve diferença entre tratamentos para os índices de função sistólica FEC, FEJ e onda S', para o ICD e PAM. As variáveis de função diastólica relação E'/A' e o TRIV demonstraram padrão normal de relaxamento. Os resultados apontam que o uso da lidocaína em infusão contínua na

taxa de 50 µg/kg/minuto não alterou as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo de coelhos hípidos sedados com midazolam. Portanto, nas condições experimentais estabelecidas, a lidocaína mostra-se segura sob o ponto de vista cardiovascular.

Palavas-chave: Coração. Ecocardiografia. Função diastólica. Função sistólica.

MARQUES, A.E.G.W. **Echocardiographic evaluation of rabbits submitted to continuous infusion of lidocaine sedated with midazolam.** 2019. M357a. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2019.

ABSTRACT

Lidocaine is a versatile drug widely used in clinical practice. However, there are few studies that evaluate its effects on the heart. For this purpose, transthoracic echocardiography is a tool that allows an evaluation of the systolic and diastolic units in real time. The aim of the study was evaluate the effects of continuous rate infusion of lidocaine on systolic and diastolic functions of the left ventricle of healthy rabbits sedated with midazolam. Ten New Zealand rabbits, four males and six females, aged nine months, weighing 3.2 ± 0.3 kg were sedated with midazolam at the dose of 1 mg/kg intramuscularly and submitted to two experimental treatments (control and lidocaine) with a minimum interval of seven days. In the control treatment (CT), 0.9% sodium chloride solution (0.05 mL.kg^{-1}) was administered in bolus followed by continuous infusion at a rate of 5 mL.hour^{-1} ; a 2% lidocaine bolus without vasoconstrictor at the dose of 1 mg.kg^{-1} followed by continuous infusion at the rate of $50 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{minute}^{-1}$ was first given in lidocaine treatment (LT). The main variables analyzed were: heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), peripheral vascular resistance index (PVR), Doppler cardiac index (DCI), shortening fraction (FEC), ejection fraction (EFJ), velocity of the wave S 'and relation E'/A'. All parameters were evaluated before the onset of the bolus (M_B) and 20, 40 and 60 minutes after the start of continuous rate infusion (M_{20} , M_{40} and M_{60}). The studied variables were submitted to the ANOVA test with repeated measurements and post hoc Tuckey test using the software GraphPad Prism 6.01. There was no difference between treatments for the systolic function indexes FEC, FEJ and wave S ' for DCI and MAP. The E'/A' ratio and TRIV variables showed normal relaxation pattern. The results indicate that the use of continuous rate infusion of lidocaine ($50 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{minute}^{-1}$) did not alter the systolic and diastolic functions of the left ventricle of healthy rabbits. Therefore, under established experimental conditions, lidocaine is shown to be safe from the cardiovascular point of view.

Keywords: Diastolic function. Echocardiography. Heart. Systolic function.

LISTA DE ABREVIATURAS

Aao = diâmetro aórtico

AC = área corporal

ANOVA = análise de variância

CAM = concentração alveolar mínima

DIVEd = diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole

DIVEs = diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole

FC = frequência cardíaca

FEC = fração de encurtamento

FEJ = fração de ejeção

ICD = índice cardíaco Doppler

IED = índice de ejeção Doppler

IRVP = índice de resistência vascular periférica

IV = via intravenosa

M20 = momento 20 minutos

M40 = momento 40 minutos

M60 = momento 60 minutos

MB = momento basal

PAD = pressão arterial diastólica

PAM = pressão arterial média

PAS = pressão arterial sistólica

SpO₂ = saturação parcial de oxigênio na hemoglobina

TC = tratamento controle

TL = tratamento lidocaína

TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico

VTI = integral tempo-velocidade

VVE_d = volume ventricular esquerdo em diástole

VVE_s = volume ventricular esquerdo em sístole

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 -CONSIDERAÇÕES GERAIS	14
REFERÊNCIAS	17
CAPÍTULO 2 - A INFUSÃO CONTÍNUA DE LIDOCAÍNA NÃO ALTERA AS FUNÇÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA VENTRICULAR ESQUERDA DE COELHOS SEDADOS COM MIDAZOLAM	21
Resumo	21
Introdução	23
Material e Métodos	24
Resultados	29
Discussão	28
Notas de Rodapé	32
Referências	36
ANEXO 1 - Normas da revista	41

CAPÍTULO 1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os anestésicos locais são amplamente utilizados na rotina clínica e dentre eles, a lidocaína se destaca por ser a mais conhecida e utilizada devido à sua versatilidade, sendo empregada em diferentes situações como arritmias ventriculares, endotoxemia e anestesia multimodal. A lidocaína é um fármaco hidrossolúvel de curta duração que desempenha atividade anestésica local decorrente do bloqueio da condução nervosa. Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio dos canais de sódio presentes na membrana dos neurônios, impedindo a propagação do potencial de ação mantendo a célula em estado de repouso (LeBLANC, 1990).

A biotransformação da lidocaína se dá pela via hepática de primeira passagem resultando na remoção de aproximadamente 70% do fármaco antes de atingir a circulação sistêmica. Durante este processo, dois metabólitos principais são formados, a monoetilglicinaxilidina e a glicinaxilidina, sendo o primeiro farmacologicamente ativo (DiFAZIO; BROW, 1972; STENSON et al., 1971). Sua excreção ocorre por via renal e biliar (DiFAZIO; BROW, 1972).

Na cardiologia veterinária, a lidocaína é comumente utilizada no tratamento emergencial das arritmias ventriculares (ROSSI et al., 2007). Sua administração intravenosa em *bolus* (na dose de 2 mg/kg) e/ou infusão contínua (na taxa de 30-80 µg/kg/minuto) é, frequentemente, empregada em cães com fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular (SMITH JUNIOR et al., 2016).

Além disso, a literatura mostra que a lidocaína possui propriedades analgésicas, pró-cinéticas, anti-inflamatórias, antioxidantes e antiendotoxêmicas, bem como promove a diminuição do requerimento de anestésicos injetáveis e inalatórios (FEARY et al., 2005; MUDGE, 2007; MUIR et al., 2003; PEIRÓ et al., 2010; ROBERTSON et al., 2005; VALVERDE et al., 2004). Diversos estudos relacionam a administração da lidocaína, por via intravenosa, à redução da concentração alveolar mínima (CAM) do isofluorano em várias espécies como: cães (MUIR et al., 2003; VALVERDE et al., 2004), gatos (PYPENDOP; ILKIW, 2005), equinos (DZIKITI et al., 2003; ENDERLE et al., 2008) e caprinos (DOHERTY et al., 2007).

Por mais que os estudos demonstrem os efeitos benéficos da utilização da lidocaína em diferentes condições clínicas, suas interações com o sistema cardiovascular são pouco estudadas. Todavia, o conhecimento desses efeitos é

indispensável já que muitas vezes a lidocaína é empregada em pacientes críticos que apresentam comprometimento hemodinâmico.

A literatura científica dispõe de alguns estudos que avaliaram os efeitos cardiovasculares da lidocaína em diferentes espécies, entretanto, os resultados divergem em alguns pontos. Vitola et al. (1997) observaram redução da área de infarto no miocárdio de coelhos, sugerindo que este resultado se deva à redução da produção de radicais livres por neutrófilos sobre o tecido reperfundido. Já Müller-Edenborn et al. (2016) utilizaram ferramentas de análise segmentar do miocárdio e observaram melhora da função ventricular de ratos com isquemia, tratados com lidocaína.

Em cães, Muir et al. (2003) estudaram os efeitos da infusão de lidocaína na dose de 50 µg/kg/minuto e observam a redução da CAM do isoflurano em 29% sem causar alterações significativas na pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), saturação parcial de oxigênio na hemoglobina (SpO₂), pH e gases sanguíneos. Semelhantemente, Valverde et al. (2004) observaram redução da CAM do isoflurano em 18,7 e 43,3%, respectivamente, sem alterações significativas na FC e PAM após a administração de 2 mg/kg de lidocaína seguida de infusão de 50 µg/kg/minuto ou 200 µg/kg/minuto. No entanto, um estudo em humanos demonstrou que administração intravenosa de lidocaína (*bolus* de 1,5 mg/kg seguido de 1,5 mg/kg/minuto) foi responsável pela redução no requerimento do anestésico volátil (sevoflurano), porém com redução significativa na pressão arterial e FC (WEINBERG et al., 2017). Além disso, experimentos *in vitro* observaram efeito inotrópico negativo da lidocaína no miocárdio de ratos e porcos (DAVID et al., 2006; LINCH, 1986).

Ressalta-se que, apesar de os estudos apontados avaliarem os efeitos hemodinâmicos e cardiovasculares da lidocaína, os mesmos não contemplaram a análise da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, informações de suma importância na compreensão das interações do fármaco no trabalho do coração. Nesse contexto, a ecocardiografia transtorácica torna-se uma ferramenta útil na avaliação da função ventricular sob a influência farmacológica. Por meio de suas propriedades ultrassonográficas, torna-se possível avaliar a função e estrutura cardíaca de forma não invasiva e em tempo real (BOON, 2011). Esse método tem sido amplamente empregado na pesquisa moderna, analisando a interação de diferentes fármacos com o coração (KIM et al., 2015; MARQUES et al., 2018).

No tocante aos efeitos da lidocaína sobre as variáveis ecocardiográficas, a literatura consultada dispõe de um único estudo com cães, no qual Kim et al. (2015) não observaram alterações nas variáveis ecocardiográficas de função sistólica ventricular esquerda e sobre a FC e pressão arterial de Beagles tratados com lidocaína em *bolus* de 2 mg/kg seguido de infusão contínua na taxa de 25 µg/kg/minuto. No entanto esse trabalho não contemplou a análise de variáveis referentes à função diastólica.

Este estudo utilizou a espécie leporina como modelo experimental. A espécie leporina é amplamente utilizada para o estudo do sistema cardiovascular devido à suas semelhanças com o homem (SILVA et al., 2011). Estudos com a espécie demonstraram discreta redução do débito cardíaco e da pressão arterial após a administração intravenosa de 1 mg/kg de lidocaína (WIKTOROWSKA et al., 1999). Apesar da semelhança do ponto de vista anatomofisiológico, a espécie leporina é pouco domesticada e, na maioria dos estudos, requer contenção química para a sua utilização. Dentre os fármacos disponíveis, o midazolam se destaca pela sua segurança e por produzir mínimos efeitos cardiovasculares. Dentre eles, pode reduzir a pressão arterial pela diminuição da resistência vascular periférica (MUIR, 2009; CORTOPASSI; FANTONI, 2010). Ademais, devido à sua ação agonista de receptores do ácido gama aminobutírico (GABA), proporciona adequada sedação com rápido início de ação e meia vida de 1,3 a 2,2 horas (LEMKE, 2007). Silva et al. (2011) avaliaram os efeitos de diferentes fármacos sedativos em variáveis ecocardiográficas de coelhos e concluíram que a administração de midazolam isoladamente proporcionou sedação mais eficaz e permitiu a realização de exame de qualidade devido à estabilização da frequência cardíaca por menor estimulação simpática.

Isso posto, com o estudo objetivou-se avaliar os efeitos da infusão contínua de lidocaína na função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo de coelhos sedados com midazolam. Para isso, parte-se da hipótese que o fármaco, na taxa de 50 µg/kg/minuto não produzirá alterações clínicas relevantes nas variáveis ecocardiográficas de função sistólica e diastólica ventricular esquerda.

REFERÊNCIAS

CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. 2.ed. Editora Roca, 2010. cap.13, p.217-227.

DIFAZIO, C.A.; BROW, R.E. Lidocaine metabolism in normal and phenobarbital-pretreated dogs. **Anesthesiology**, v.36, p.238-43, 1972.

DOHERTY, T.; REDUA, M.A.; QUEIROZ-CASTRO, P.; EGGER, C.; COX, S.K.; ROHRBACH, B.W. Effect of intravenous lidocaine and ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in goats. **Vet. Anaest. Analg.**, v.34, p.125–131, 2007.

DZIKITI, T.B.; HELLEBREKERS, P.; VAN DIJK, P. Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery. **J. Vet. Med. A.**, v.50, p.190-195. 2003.

ENDERLE, A.K.; OLIVIER, L.L.; KUHN, M.; SCHATZMANN, U. Clinical evaluation of ketamine and lidocaine intravenous infusion to reduce isoflurane requirements in horses under general anaesthesia. **Vet. Anaest. Analg.**, v.35, p.297-305, 2008.

FEARY, D.J.; MAMA, K.R.; WAGNER, A.E.; THOMASY, S. Influence of general anesthesia on pharmacokinetics of intravenous lidocaine infusion in horses. **Am. J. Vet. Res.**, v.66, p.574-580, 2005.

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 Vet Res.**, v.55, n.4, p.215-219, 2015.

LEBLANC, P.H. Regional anesthesia. In: RIEBOLD, T.W. (Ed.) **Principles and techniques of equine anesthesia**. Vet. Clin. North Am. Equine Pract., v.6, p. 693-704, 1990.

LEMKE, K.A. Anticholinergics and sedatives. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **'Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, cap.9, p.203-239, 2007.

LINCH, C. Depression of myocardial contractility in vitro by bupivacaine, etidocaine, and lidocaine. **Anest Analg**, v. 65, p. 551-559, 1986.

MARQUES, M.G.; CANCELLI, C.H.B.; FERNADES, 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, p. 1261-1267, 2018.

MUDGE, M.C. Review of the Analgesic, Prokinetic, and Anti-Inflammatory Uses of IV Lidocaine. **AAEP PROCEEDINGS**, v. 53, p.245-248, 2007.

MUIR, W.W.; WIESE, A.J.; MARCH, P.A. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. **Am. J. Vet. Res.**, v.64, p.1155-1160, 2003.

MUIR, W.W. Intravenous anesthetics drugs. In: MUIR, W.W, HUBBELL, J.A.E. **Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy**. St. Louis: Mosby Year Book, 2009. cap. 12. p.243-259.

MÜLLER-EDENBORN, B.; KANIA, G.; OSTO, E.; JAKOB, P.; KRASNIQI, N.; BECK-SCHIMMER, B.; BLYSZCZUK, P.; ERIKSSON, U. Lidocaine enhances contractile function of ischemic myocardial regions in mouse model of sustained myocardial ischemia. **PLoS ONE**, v.11, n.5, p.e0154699, 2016.

PEIRÓ, J.R.; BARNABÉ, P.A.; CARDIOLI, F.A.; CINHA, F.Q.; LIMA, V.M.F.; MENDONÇA, V.H.; SANTANA, A.E.; MALHEIROS, E.B.; PERRI, S.H.V.; VALADÃO, C.A.A. Effects of lidocaine infusion during experimental endotoxemia in horses. **J. Vet. Intern. Med.**, v.24, p.940-948, 2010.

PYPENDOP, B.H.; ILKIW, J.E. The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Anest. Analg.**, v.100, p.97-101, 2005.

ROBERTSON, S.A.; SANCHES, L.C.; MERRIT, A.M. DOHERTY, T.J. Effect of systemic lidocaine on visceral and somatic nociception in conscious horses. **Equine Vet. J.**, v.37, p.122-127, 2005.

ROSSI, C.N.; OLIVA, V.N.L.S., MATSUBARA, L.M.; SERRANO, A.C.M. Ressuscitação cardiorespiratória em cães e gatos – revisão. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.102, p.197-205, 2007.

SILVA, E.F.; BORBOLETA, L.R.; TELLES, T.C.; FONSECA, V.B.; MELO, M.M. EcoDopplercardiografia em coelhos: uso de midazolam e midazolam associado à cetamina. **Arq Bras Med Vet Zootec**, v.63, p.1399-1404, 2011.

SMITH JUNIOR, F.W.K.; TILLEY, L.P.; OYAMA, M.A.; SLEEPER, M.M. Cardiopulmonary drug formulary. In: SMITH JUNIOR, F.W.K.; TILLEY, L.P.; OYAMA, M.A.; SLEEPER, M.M. **Manual of canine and feline cardiology**. 5 ed. St. Louis: Elsevier, 2016. p. 409 - 421.

STENSON, R.E.; CONSTANTINO, R.T.; HARRISON, D.C. Interrelationships of hepatic blood flow, cardiac output and blood levels of lidocaine in man. **Circulation**, v.43, p.205-11, 1971.

VALVERDE, A.; DOHERTY, T.J.; HÉRNANDEZ, J.; DAVIES, W. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Vet. Anaest. Analg.**, v.31, p.264-274, 2004.

VITOLA, J.V.; FORMAN, M.B.; HOLSINGER, J.P.; ATKINSON, J.B.; MURRAY, J.J. Reduction of myocardial infarct size in rabbits and inhibition of activation of rabbit and human neutrophils by lidocaine. **Am Heart J.** v.133(3), p.315-22. 1997.

WEINBERG, L.; JANG, J.; RACHBUCH, C.; TAN, C.; HU, R.; MCNICOL, L. The effects of intravenous lignocaine on depth of anaesthesia and intraoperative haemodynamics during open radical prostatectomy. **BMC Res Notes**, v.10, n.248, p.1-7, 2017.

WIKTOROWSKA, A.; OWCZAREK, J.; ORSZULAK-MICHALAK, D. The influence of lidocaine and verapamil on haemodynamic parameters after intravenous administration of midazolam in rabbits. **Pharmacological Research**, v. 39, n. 6, p. 421-429, 1999.

CAPÍTULO 2 – A INFUSÃO CONTÍNUA DE LIDOCAÍNA NÃO ALTERA AS FUNÇÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA VENTRICULAR ESQUERDA DE COELHOS SEDADOS COM MIDAZOLAM

RESUMO

Objetivo: Avaliar por meio da ecocardiografia transtorácica os efeitos da infusão contínua de lidocaína sobre as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo de coelhos hígidos sedados com midazolam.

Animais: Dez coelhos da raça Nova Zelândia, sendo quatro machos e seis fêmeas, com idade de 9 meses, pesando $3,2 \pm 0,3$ kg.

Procedimentos: Todos os animais foram sedados com midazolam na dose de 1 mg/kg pela via intramuscular e submetidos a dois tratamentos experimentais (controle e lidocaína) com intervalo mínimo de sete dias. No tratamento controle (TC) administrou-se solução de cloreto de sódio a 0,9% (0,05 mL/kg) em *bolus* seguida de infusão contínua na taxa de 5 mL/h; no tratamento lidocaína (TL) administrou-se primeiramente um *bolus* de lidocaína a 2% sem vasoconstritor na dose de 1 mg/kg seguido de infusão contínua na taxa de 50 µg/kg/minuto. As principais variáveis analisadas foram: frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), índice de resistência vascular periférica (IRVP), índice cardíaco Doppler (ICD), fração de encurtamento (FEC), fração de ejeção (FEJ), velocidade da onda S' e relação E'/A'. Todos os parâmetros foram avaliados antes do início do *bolus* (M_B) e 20, 40 e 60 minutos após o início da infusão contínua (M_{20} , M_{40} e M_{60}). As variáveis estudadas foram submetidas ao teste de ANOVA com medidas repetidas e teste post hoc de Tuckey por meio do software GraphPad Prism 6.01.

Resultados: Não houve diferença entre tratamentos para os índices de função sistólica FEC, FEJ e onda S', para o ICD e PAM. As variáveis de função diastólica onda E', relação E'/A' e o TRIV demonstraram padrão normal de relaxamento.

Conclusão e relevância clínica: Os resultados apontam que o uso da lidocaína em infusão contínua na taxa de 50 µg/kg/minuto não alterou as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo de coelhos hígidos sedados com midazolam. Portanto, nas condições experimentais estabelecidas, a lidocaína mostra-se segura sob o ponto de vista cardiovascular.

Palavras-chave: diástole, ecocardiografia, miocárdio, sístole

INTRODUÇÃO

A lidocaína é um fármaco versátil que não se restringe apenas às suas propriedades anestésicas. Além de diminuir o requerimento de anestésicos injetáveis e inalatórios, tem sido amplamente empregada como agente antiarrítmico, pró-cinético, anti-inflamatório, anti-endotoxêmico e redutor da produção de radicais livres.¹⁻⁸ Diversos trabalhos apontam que a administração da lidocaína em infusão contínua foi responsável pela redução da concentração alveolar mínima de isoflurano em cães,^{5,8} gatos,⁹ equinos^{10,11} e caprinos.¹² Além disso, Bakan et al. (2015)¹³ correlacionaram seu uso à diminuição das necessidades analgésicas no período pós-operatório.

Devido às suas propriedades, pacientes críticos podem se beneficiar com a infusão contínua de lidocaína, contudo, a estabilidade hemodinâmica deve ser assegurada. No entanto, os estudos divergem no tocante aos efeitos da lidocaína no sistema cardiovascular e a sua ação em infusão contínua sobre coração raramente é estudada. Binnion et al. (1969)¹⁴ referiram implicações inotrópicas negativas apenas em doses elevadas em cães. Em um estudo em coelhos, Wiktorowska et al. (1999)¹⁵ observaram redução no débito cardíaco após a administração de 1 mg/kg de lidocaína pela via intravenosa (IV). Em outro experimento in vitro, David et al. (2007)¹⁶ observaram efeito inotrópico e lusitrópico negativos da lidocaína no miocárdio de ratos. Já na espécie canina, Takada et al. (2007)¹⁷ demonstraram efeito cronotrópico negativo, porém sem redução do débito cardíaco.

Dentre os métodos empregados para avaliação hemodinâmica, atualmente a ecocardiografia transtorácica destaca-se por ser um método não invasivo que possibilita o estudo do ciclo cardíaco em tempo real, aperfeiçoando a compreensão das interações de inúmeros fármacos na dinâmica miocárdica.¹⁸⁻²¹ Até o momento, há um número limitado de estudos investigando as implicações da infusão contínua de lidocaína nas variáveis ecocardiográficas de função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. A compreensão das interações desse fármaco ao American Journal Veterinary Research, normas em Anexo 1.

longo do ciclo cardíaco é indispensável para a utilização segura na rotina clínica da medicina humana e veterinária.

Isto posto, com o presente estudo objetivou-se avaliar por meio da ecocardiografia transtorácica, os efeitos da infusão contínua de lidocaína sobre as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo de coelhos saudáveis. Nossa hipótese é que, comparado com os efeitos da infusão contínua de solução NaCl 0,9%, a infusão contínua de lidocaína (taxa de 50 µg/g/minuto) não produzirá alterações clinicamente relevantes nas variáveis ecocardiográficas de funções sistólica e diastólica ventricular esquerda de coelhos saudáveis sedados com midazolam.

MATERIAL E MÉTODO

Animais

Foram utilizados dez coelhos da raça Nova Zelândia, sendo quatro machos e seis fêmeas, não castrados, com 9 meses de idade e peso médio de $3,2 \pm 0,3$ kg. Os coelhos foram considerados saudáveis com base no exame físico geral, exame ecocardiográfico e eletrocardiográfico. Os animais permaneceram em baias individuais, alimentados com ração comercial seca duas vezes ao dia, água *ad libitum* e hortaliça folhosa uma vez ao dia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da instituição, sob processo FOA nº 00437-2017.

Protocolo experimental

Antes de cada procedimento, os animais foram privados de alimento e água por um período de duas horas. A ordem e o protocolo experimental executados foram determinados de maneira aleatória por sorteio no software Microsoft® Office Excel^a. A fim de propiciar melhores condições para realização do ecocardiograma, todos os coelhos foram sedados com

midazolam^b na dose de 1 mg/kg pela via intramuscular. Após 10 minutos, os animais foram vendados com máscara e condicionados em uma caixa própria para contenção. Em seguida, realizaram-se dois bloqueios locais com 0,05 mL de lidocaína 2%^c na região de cateterização dos vasos para permitir a obtenção do acesso arterial e venoso. Subsequentemente, introduziu-se um cateter 24G na artéria auricular central para monitoração da pressão arterial sistêmica; e outro na veia marginal da orelha para infusão do fármaco ou da solução de cloreto de sódio. Os cateteres foram ocluídos com adaptador e preenchidos com solução contendo heparina. Os mesmos animais foram submetidos a dois tratamentos com intervalo mínimo de 7 dias, sendo: TC - solução de cloreto de sódio a 0,9% em *bolus* seguido de infusão contínua; TL – lidocaína ^c em *bolus* de 1 mg/kg seguida de infusão contínua de 50 µg/kg/minuto. Para a infusão contínua, a lidocaína foi diluída em solução NaCl 0,9% sendo infundido em ambos os tratamentos 5 mL/hora, mantendo-se os volumes iguais para ambos os tratamentos.

As variáveis de interesse foram obtidas antes da administração do fármaco ou solução fisiológica (M_B) e 20, 40 e 60 minutos após o início da infusão contínua (M₂₀, M₄₀ e M₆₀, respectivamente). Após à colheita das variáveis no M_B, administrou-se o *bolus* e subsequentemente, com o auxílio da bomba de seringa^d, iniciou-se a infusão contínua conforme estabelecido para cada tratamento.

Durante os protocolos experimentais, os avaliadores responsáveis pelas colheitas das variáveis desejadas desconheciam o tratamento empregado. A frequência cardíaca (FC) foi avaliada pelo traçado eletrocardiográfico simultâneo gerado pelo ecocardiógrafo ^e. A pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) foram determinadas pelo método invasivo por leitura direta em monitor multiparamétrico^f, cujo transdutor foi acoplado ao cateter previamente alocado na artéria auricular central e posicionado no nível do coração, considerado referência “zero” para calibração do aparelho. O índice de resistência vascular periférica (IRVP) foi calculado pela fórmula: $IRVP = (PAM/ICD) \times 80$, sendo o índice

cardíaco Doppler (ICD) calculado pela fórmula $ICD = (VTI \times Aao)/AC$, em que VTI corresponde à integral tempo-velocidade, Aao à área aórtica e AC à área corporal.²²

Com a finalidade de minimizar os efeitos de estresse, os coelhos foram manipulados sempre pelas mesmas pessoas, sendo as análises realizadas em local apropriado e com os animais de olhos vendados por máscara.

Exame ecocardiográfico

Para melhorar a aquisição das imagens, realizou-se tricotomia das regiões paraesternal esquerda e direita de todos os animais. Os exames ecocardiográficos foram realizados e analisados sempre pelo mesmo indivíduo, que desconhecia o protocolo experimental aplicado aos animais. Utilizou-se ecocardiógrafo^e com transdutor multifrequencial de 4 a 11 MHz, com registro simultâneo do traçado eletrocardiográfico, sendo os dados armazenados para posterior realização das medidas e cálculos.

As variáveis ecocardiográficas do ventrículo esquerdo em modo-M foram adquiridas na janela paraesternal direita com o animal posicionado em decúbito lateral direito. A partir da visualização bidimensional do ventrículo esquerdo em eixo transversal, no plano cordal, com o auxílio do eletrocardiógrafo, mensurou-se o diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole (DIVED) tendo como referência a onda R e, em sístole (DIVES), a onda T.²³ De posse desses valores, calculou-se o volume ventricular esquerdo em sístole (VVEs) e em diástole (VVED).²⁴

Posteriormente, posicionou-se o animal em decúbito lateral esquerdo para obtenção da imagem apical quatro câmaras, a partir da janela paraesternal esquerda. Por meio do Doppler pulsado mensurou-se o pico de velocidade do enchimento ventricular esquerdo precoce (onda E) e de contração atrial (onda A); em seguida, a partir da imagem apical cinco câmaras, com a visualização do espectro do fluxo aórtico, mensurou-se a integral tempo-velocidade (VTI) aórtica; o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) foi obtido posicionando-se o cursor

do Doppler pulsado equidistante entre a via de saída do ventrículo esquerdo e o fluxo transmitral, sendo determinado o tempo desde o término do fluxo transaórtico até o início da onda E.²³

O estudo da movimentação tecidual anular mitral foi realizado por meio da ferramenta Doppler tecidual pulsado, a partir do corte apical quatro câmaras, com amostra de volume posicionada à margem lateral do anel mitral. Foram obtidos dois picos negativos de velocidade tecidual: um referente à fase de enchimento precoce do ventrículo esquerdo (onda E') e o outro à fase de contração atrial (onda A'). Além disso, obteve-se um pico positivo na fase sistólica, denominado onda S'.

De posse de todas as medidas ecocardiográficas, foram calculadas: fração de ejeção (FEJ) e de encurtamento (FEC), índice cardíaco Doppler (ICD), índice de ejeção Doppler (IED), relações E/A e E'/A'.²³

Análise estatística

Todas as variáveis do estudo apresentaram distribuição normal conforme o teste de Shapiro-Wilk e foram avaliadas por meio de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas. Comparações de médias foram realizadas pelo teste post hoc de Tukey. As análises foram executadas com o auxílio do software GraphPad Prism 6.01 (GRAPHPAD, 2012). As diferenças foram consideradas significativas quando o valor de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Os resultados das variáveis analisadas estão descritos nas Tabelas 1 e 2 de acordo com os momentos e tratamentos utilizados. Em ambos os tratamentos, as variáveis FC, PAS, PAD, PAM, IRVP, ICD, FEC, FEJ, onda S' e TRIV não apresentaram diferença entre momentos e tratamentos. Quanto ao IED, não houve diferença entre tratamentos, porém no TL houve aumento no M₂₀, M₄₀ e M₆₀ comparado ao M_B, sendo este de 16%, 22% e 20%,

respectivamente. Apenas no TL os DIVEd e DIVEs apresentaram aumento de 15% no M_{60} comparado ao M_B . Todavia, não houve diferença entre os tratamentos.

Observou-se a sobreposição das ondas E e A em 30% (12/40) das avaliações do fluxo transmitral do TC e 32,5% (13/40) do TL. Em ambos os tratamentos não houve relação $E/A < 1$. Na avaliação com Doppler tecidual houve sobreposição das ondas E' e A' em 2,5% (1/40) no TC e 12,5% (4/40) no TL. Todos os animais de ambos os tratamentos apresentaram relação $E'/A' > 1$.

DISCUSSÃO

Mediante a literatura consultada, existem poucas informações acerca dos efeitos da infusão contínua de lidocaína nas funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. Com os resultados obtidos, foi possível observar que a lidocaína administrada em coelhos na taxa de 50 $\mu\text{g/kg/minuto}$ não alterou as funções sistólica e diastólica ventricular esquerda de animais saudáveis. Esses achados contribuem para a maior segurança e aplicabilidade do fármaco, tendo em vista que a taxa de lidocaína empregada no estudo em tela é amplamente utilizada em diversas situações na rotina clínica.

A escolha da espécie leporina dá-se pelo fato de que o coelho é um dos modelos experimentais utilizados para a avaliação do sistema cardiovascular frente às suas semelhanças com o homem.²⁵ Porém, devido às suas características comportamentais, muitos não permitiram a contenção física prolongada necessária para avaliação ecocardiográfica seriada, dificultando a realização do estudo. Com os animais acordados, necessitou-se de um tempo maior para a estabilização da FC devido à resposta simpática exacerbada, inviabilizando, em primeiro momento, a realização deste estudo. Dessa forma, fez-se necessária a utilização do midazolam para possibilitar a avaliação ao longo dos 60 minutos. A dose empregada de 1 mg/kg baseou-se no trabalho prévio de Silva et al. (2011),²⁵ os quais observaram sedação adequada e menor influência sobre a FC e as variáveis ecocardiográficas

de coelhos. Sendo assim, a sedação com midazolam foi fundamental para a execução deste experimento, tendo permitido a correta excussão das técnicas de ecocardiografia para a obtenção de imagens de melhor qualidade e confiabilidade.

O método de ecocardiografia transtorácica empregado neste estudo, além de não invasivo, propicia informações em tempo real, permitindo a análise fidedigna dos eventos decorrentes de cada fase do ciclo cardíaco. Diferentemente de outro estudo realizado por Wiktowska et al. (1999),¹⁵ os quais utilizaram métodos invasivos para a monitoração dos efeitos hemodinâmicos da lidocaína, o presente estudo analisou as influências do fármaco nas funções sistólica e diastólica de coelhos saudáveis a partir das variáveis ecocardiográficas. Semelhantemente ao observado no estudo ecocardiográfico em cães de Kim et al. (2015),²⁶ com os resultados obtidos é possível inferir que a administração de lidocaína na taxa de 50 µg/kg/minuto não alterou as variáveis de funções sistólica e diastólica ao longo dos 60 minutos avaliados.

As características farmacodinâmicas da lidocaína administrada por via intravenosa em coelhos foram pouco avaliadas, assim, a escolha da dose utilizada baseou-se em trabalhos anteriores com cães,²⁷ a qual mostrou-se segura. A taxa empregada não induziu alterações significativas na FC durante os 60 minutos de avaliação. Esse resultado corrobora o de outros autores,^{26, 27} os quais não encontraram alterações clinicamente relevantes da FC em seus estudos com coelhos e cães.

A variáveis FEJ, FEC e DIVEs foram utilizadas para avaliar a função sistólica ventricular esquerda. Esses métodos apresentam boa aplicabilidade em coelhos, conforme observado por Silva et al. (2011).²⁵ As FEJ e FEC não apresentaram diferenças entre tratamentos e momentos. Já os DIVEs e DIVEd não apresentaram diferença entre tratamentos, no entanto, nos animais tratados com lidocaína, os diâmetros apresentaram discreto aumento ao longo do tempo, sendo significativo apenas em M₆₀ (15%). Todavia, esses resultados não possuem

relevância hemodinâmica, já que os aumentos foram mínimos e os valores permaneceram dentro dos limites de referência para a espécie.²⁸ Isso posto, esses resultados mostram que a lidocaína não influenciou negativamente a função sistólica ventricular esquerda, de acordo com os métodos experimentais empregados.

No tocante ao IED, não houve diferença entre os tratamentos, porém, durante a administração de lidocaína, ocorreu discreto aumento do mesmo nos momentos 20, 40 e 60 minutos. Os resultados divergem de outros estudos em diferentes espécies^{15,29,30} os quais observaram discreta redução do IED. Sabe-se que essa variável pode ser diretamente influenciada pelos valores de pós-carga, pré-carga e pela contratilidade miocárdica.³⁰ Por meio do IRVP pode-se observar que a pós-carga não sofreu alterações ao longo do tempo em ambos os tratamentos. Semelhantemente, a pré-carga, avaliada indiretamente pelo DIVEd, permaneceu estável ao longo de praticamente todos os momentos, mostrando pequeno aumento apenas em M₆₀. Da mesma maneira, a contratilidade miocárdica não sofreu alterações significativas conforme os resultados das variáveis FEC, FEJ e DIVEs.

Devido à manutenção dos índices de função sistólica, da FC e do IED, os valores de ICD não apresentaram alterações em ambos os tratamentos. Esses resultados divergem do estudo de Wiktorowska et al. (1999),¹⁵ no qual foi observada redução do débito cardíaco de coelhos após a administração IV de 1 mg/kg de lidocaína. No entanto, esses autores consideraram mínima essa redução. As PAS, PAD e PAM não apresentaram diferenças ao longo do tempo em ambos os tratamentos e entre momentos. Esses resultados se devem à manutenção dos valores de ICD e IRVP, já que a pressão arterial é diretamente influenciada pelo débito cardíaco e resistência vascular periférica.³¹

A velocidade máxima de encurtamento miocárdico (onda S') do anulo mitral foi empregada para avaliar a função das fibras longitudinais do ventrículo esquerdo. Na maioria das condições que levam à disfunção sistólica, as fibras miocárdicas longitudinais são afetadas

precocemente, antes das fibras radiais e circunferenciais, sendo sua avaliação fundamental para a detecção precoce de comprometimento sistólico.³² Neste estudo, a onda S' não apresentou diferenças entre os tratamentos e momentos avaliados, evidenciando que a lidocaína na dose empregada não influenciou o inotropismo cardíaco.

O fluxo transmitral, assim como as variáveis de movimentação tecidual e o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), foram utilizadas para investigar os efeitos da lidocaína sobre a função diastólica do ventrículo esquerdo. A disfunção diastólica pode preceder a disfunção sistólica,³³ sendo sua avaliação indispensável para a compreensão do estudo da função ventricular esquerda como um todo. No presente estudo, a FC elevada dos animais, em relação à FC humana, ocasionou a sobreposição das ondas, sendo a onda A indistinguível em 30 e 32,5% das avaliações no TC e TL, respectivamente. Como a avaliação pelo método de Doppler tecidual sofre menor influência da FC,^{34,35} houve a fusão das ondas em 2,5% e 12,5% no TC e TL, respectivamente, sendo a maior ocorrência em M_B prejudicando a interpretação das variáveis de função diastólica deste estudo. Contudo, na avaliação por Doppler tecidual pulsado, nenhum animal apresentou relação $E'/A' < 1$, demonstrando padrão normal de relaxamento.²³ Há estudos que demonstram redução da onda E' com o agravamento da disfunção diastólica.³⁶ Observando os resultados do estudo em tela, nota-se discreta redução da onda E' no TL quando comparado com o TC apenas no M₄₀, sendo esse achado sem relevância clínica devido a análise em conjunto das variáveis. Além disso, o TRIV não apresentou diferenças entre tratamentos e momentos. Portanto, esses resultados apontam que não houve prejuízo na função diastólica ventricular esquerda com a infusão contínua de lidocaína na dose estipulada. Destaca-se que a ferramenta Doppler tecidual pulsado foi de extrema importância para avaliação da função diastólica, pois esta sofreu menor influência da FC.

O estudo apresenta algumas limitações que devem ser levadas em consideração para melhor aplicação e interpretação dos resultados. O uso de animais saudáveis limita a aplicação destes resultados para pacientes com comprometimento cardiovascular, principalmente aqueles portadores de disfunção sistólica e/ou diastólica do ventrículo esquerdo, nos quais as pequenas variações observadas podem levar a alterações clinicamente relevantes. Devido ao comportamento da espécie, foi necessária a utilização do midazolam, o qual pode ter influenciado nos resultados apresentados. Além disso, o tamanho amostral reduzido e o tempo de avaliação podem ter sido insuficientes para a detecção de alterações relevantes nas variáveis estudadas, mormente àquelas relacionadas ao efeito cumulativo do fármaco empregado. Ainda, taxas mais elevadas do fármaco devem ser estudadas, pois se sabe que altas doses podem causar efeito supressor sobre o coração. Finalmente, o uso de técnicas ecocardiográficas mais avançadas e de alta sensibilidade, como o *speckle tracking*, permitiria a avaliação mais precisa da deformação miocárdica, enriquecendo o entendimento das interações da lidocaína com o coração.

Portanto, os resultados encontrados permitem concluir que a infusão contínua de lidocaína, na taxa de 50 µg/kg/minuto, não alterou os índices ecocardiográficos de função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo de coelhos saudáveis sedados com midazolam.

NOTAS DE RODAPÉ

^a Microsoft® Office Excel

^b Dormire® 15mg/3mL Critália LTDA

^c Xylestesin® 2% sem vasocontritor Cristália LTDA

^d Syringe pump BSS 200-Biosensor, São Paulo, Brazil

^e MyLabTM 70 X Vision

^f Digicare LW9X, Boynton Beach, Florida, USA

Tabela 1 - Variáveis ecocardiográficas e hemodinâmicas (média $\pm$ desvio padrão) de coelhos sedados com midazolam submetidos à infusão contínua de solução de NaCl 0,9% (TC, n=10) ou lidocaína (TL, n=10) em diferentes momentos.

Variáveis	Momentos (minutos)				
	Tratamentos	Basal	20	40	60
FC (bpm)	TC	218 $\pm$ 25	203 $\pm$ 24	199 $\pm$ 20	204 $\pm$ 22
	TL	230 $\pm$ 22	213 $\pm$ 25	200 $\pm$ 12	200 $\pm$ 15
PAM (mmHg)	TC	80 $\pm$ 7	85 $\pm$ 10	85 $\pm$ 7	89 $\pm$ 10
	TL	82 $\pm$ 6	85 $\pm$ 7	80 $\pm$ 6	86 $\pm$ 9
DIVED (mm)	TC	13,9 $\pm$ 1,6	13,7 $\pm$ 1,2	14,0 $\pm$ 0,9	13,6 $\pm$ 1,7
	TL	12,7 $\pm$ 0,7	13,6 $\pm$ 1,0	13,8 $\pm$ 1,1	14,6 $\pm$ 0,8*
DIVEs (mm)	TC	9,7 $\pm$ 0,9	9,6 $\pm$ 0,8	10,0 $\pm$ 1,1	9,8 $\pm$ 1,4
	TL	9,0 $\pm$ 0,6	9,7 $\pm$ 0,6	9,7 $\pm$ 0,9	10,3 $\pm$ 0,7*
FEC (%)	TC	30 $\pm$ 5	30 $\pm$ 4	29 $\pm$ 5	28 $\pm$ 5
	TL	29 $\pm$ 3	28 $\pm$ 3	29 $\pm$ 2	29 $\pm$ 3
FEJ (%)	TC	61 $\pm$ 7	61 $\pm$ 6	60 $\pm$ 7	59 $\pm$ 7
	TL	60 $\pm$ 5	59 $\pm$ 4	61 $\pm$ 3	60 $\pm$ 4
Onda S' (m/s)	TC	0,10 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,01
	TL	0,09 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,01
IED (mL/bat $\times$ m ²)	TC	15,14 $\pm$ 2,29	14,24 $\pm$ 1,74	14,92 $\pm$ 2,76	15,19 $\pm$ 2,50
	TL	14,12 $\pm$ 3,03	16,43 $\pm$ 3,46*	17,19 $\pm$ 1,83*	16,93 $\pm$ 2,41*
ICD (L/minuto $\times$ m ²)	TC	3,31 $\pm$ 0,63	2,87 $\pm$ 0,29	3,00 $\pm$ 0,77	3,08 $\pm$ 0,45
	TL	3,22 $\pm$ 0,61	3,50 $\pm$ 0,93	3,45 $\pm$ 0,47	3,40 $\pm$ 0,64
IRVP (dina $\times$ seg/cm ⁵ $\times$ m ²)	TC	2005 $\pm$ 394	2378 $\pm$ 334	2423 $\pm$ 692	2370 $\pm$ 454
	TL	2041 $\pm$ 368	2000 $\pm$ 579	1883 $\pm$ 286	2020 $\pm$ 368

*P < 0,05 em relação ao momento basal pelo teste de Tukey. DIVED – diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole; DIVEs – diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole; FEJ - fração de ejeção; FEC - fração de encurtamento; FC - frequência cardíaca; ICD - índice cardíaco Doppler; IED - índice de ejeção Doppler; IRVP - índice de resistência vascular

periférica; Onda S' - pico sistólico da velocidade de movimentação miocárdica; PAM - pressão arterial média.

Tabela 2 - Variáveis ecocardiográficas (média $\pm$ desvio padrão) utilizadas para avaliar a função diastólica do ventrículo esquerdo de coelhos sedados com midazolam submetidos à infusão contínua de solução de NaCl 0,9% (TC, n=10) ou lidocaína (TL, n=10) em diferentes momentos.

Variáveis	Momentos (minutos)				
	Tratamentos	Basal	20	40	60
Onda E (m/s)	TC	0,64 $\pm$ 0,12	0,59 $\pm$ 0,16	0,65 $\pm$ 0,13	0,67 $\pm$ 0,13
	TL	0,67 $\pm$ 0,10	0,58 $\pm$ 0,12	0,67 $\pm$ 0,08	0,67 $\pm$ 0,11
Onda E' (m/s)	TC	0,10 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,01
	TL	0,09 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,01 [†]	0,09 $\pm$ 0,02
E'/A'	TC	2,18 $\pm$ 0,70	1,96 $\pm$ 0,46	1,92 $\pm$ 0,41	1,74 $\pm$ 0,39
	TL	1,64 $\pm$ 0,45	1,72 $\pm$ 0,69	1,79 $\pm$ 0,43	1,92 $\pm$ 0,56
TRIV (ms)	TC	46 $\pm$ 2	45 $\pm$ 4	45 $\pm$ 3	46 $\pm$ 4
	TL	48 $\pm$ 3	45 $\pm$ 4	46 $\pm$ 2	45 $\pm$ 4

[†] Valor significativamente ($P < 0,05$) diferente em relação ao TC pelo teste de Tukey. Onda

E - pico de velocidade do enchimento ventricular esquerdo rápido; Onda E' - pico de velocidade precoce do enchimento ventricular; E'/A' – relação entre onda E' e onda A'; TRIV - tempo de relaxamento isovolumétrico.

A relação E'/A' não foi realizada em 2,5% (1/40) de TC e 12,5% (5/40) de TL devido à sobreposição das ondas.

REFERÊNCIAS

1. Alves, IPG, Nicário GM, Diniz MP, et al. Analgesic comparison of systemic lidocaine, morphine or lidocaine, plus morphine infusion in dogs undergoing fracture repair. *Acta Cir Bras* 2014;29(4):245-251.
2. Feary DJ, Mama KR, Wagner AE, et al. Influence of general anesthesia on pharmacokinetics of intravenous lidocaine infusion in horses. *Am J Vet Res* 2005;66(4):574-580.
3. Mikawa K, Akamatsuk H, Nishina K, et al. Inhibitory effect of local anaesthetics on reactive oxygen species production by human neutrophils. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:524-528.
4. Mudge MC. Review of the analgesic, prokinetic, and anti-Inflammatory uses of IV lidocaine. *AAEP Proceedings* 2007;53:245-248.
5. Muir WW, Wiese, AJ, March PA. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 2003;64:1155-1160.
6. Peiró JR, Barnabé PA, Cardioli FA, et al. Effects of lidocaine infusion during experimental endotoxemia in horses. *J Vet Intern Med* 2010;24:940-948.
7. Robertson SA, Sanches LC, Merrit AM, et al. Effect of systemic lidocaine on visceral and somatic nociception in conscious horses. *Equine Vet J* 2005;37:122-127.
8. Valverde A, Doherty TJ, Hernández J, et al. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaest Analg* 2004;31:264-274.
9. Pypendop BH, Ilkiw JE. The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Anesth Analg* 2005;100:97-101.

10. Dzikiti, TB, Hellebrekers JL, Dijk P. Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2003;50:190-195.
11. Enderle AK, Olivier LL, Kuhn M, et al. Clinical evaluation of ketamine and lidocaine intravenous infusion to reduce insoflurane requirements in horses under general anaesthesia. *Vet Anaesth Analg* 2008;35:297-305.
12. Doherty T, Redua MA, Queiroz-Castro P, et al. Effect of intravenous lidocaine and ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in goats. *Vet Anaesth Analg* 2007;34:125–131.
13. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, et al. Anestesia venosa total livre de opioides, com infusões de propofol, dexmedetomidina e lidocaína para colecistectomia laparoscópica: estudo prospectivo, randomizado e duplo cego. *Rev Bras Anesthesiol* 2015;65(3):191-199.
14. Binnion PF, Murtagh G, Pollock AM, et al. Relation between plasma lignocaine levels and induced haemodynamic changes. *British Medical Journal* 1969;3:390-392.
15. Wiktorowska A, Owczarek J, Orszulak-Michalak D. The influence of lidocaine and verapamil on haemodynamic parameters after intravenous administration of midazolam in rabbits. *Pharmacological Research* 1999;39(6):421-429.
16. David JS, Amour J, Duracher C, et al. Comparison of the effects of mepivacaine and lidocaine on rat myocardium. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24(2):190-197.
17. Takada M, Dohi S, Akamatsu S, et al. Effects of pericardial lidocaine on hemodynamic parameters and responses in dogs anesthetized with midazolam and fentanyl. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21(3):393-399.
18. Hanai K, Takabe K, Manabe S, et al. Evaluation of cardiac function by echocardiography in dogs treated with doxorubicin. *J Toxicol Sci* 1996;21(1):1-10.

19. Jugdutt BI, Menon V, Kumar D, et al. Vascular remodeling during healing after myocardial infarction in the dog model: effects of reperfusion, amlodipine and enalapril. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(9):1538-1545.
20. Saponaro V, Crovace A, De Marzo L, et al. Echocardiographic evaluation of the cardiovascular effects of medetomidine, acepromazine and their combination in healthy dogs. *Res Vet Sci* 2013;95(2):687-692.
21. Marques MG, Cancelli CHB, Fernandes CMS, et al. Effect of a constant rate infusion of remifentanyl hydrochloride on left ventricular systolic and diastolic function in propofol-anesthetized dogs. *Am J Vet Res.* 2018 Dec;79(12):1261-1267.
22. Zehnder AM, Halkins MG, Trestrail EA et al. Calculation of body surface area via computed tomography-guided modeling in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Am J Vet Res* 2012;73:1859–1863.
23. Boon JA. Evaluation of size, function, and hemodynamics. In: Boon JA. *Veterinary echocardiography*. 2nd ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2011;153-266.
24. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7–11.
25. Silva EF, Borboleta LR, Telles TC, et al. EcoDopplercardiografia em coelhos: uso de midazolam e midazolam associado à cetamina. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2011;63(6):1399-1404.
26. Kim YW, Choi M, Kim TJ, et al. Evaluations of vital signs and echocardiographic left ventricular function after the constant rate infusion of lidocaine and/or ketamine in Beagle dogs. *Korean J Vet Res* 2015;55(4):215-219.
27. Schnellbacher RW, Carpenter JW, Mason DE, et al. Effects of lidocaine administration via continuous rate infusion on the minimum alveolar concentration of

isoflurane in New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Am J Vet Res* 2013;74(11):1377-1384.

28. Giannico AT, Garcia DAA, Lima L, et al. Determination of normal echocardiographic, electrocardiographic, and radiographic cardiac parameters in the conscious New Zealand White rabbit. *Journal of Exotic Pet Medicine* 2015;24(2):223-234.

29. Araújo MA, Dias BP, Bovino F, et al. Cardiovascular effects of a continuous rate infusion of lidocaine in calves anesthetized with xylazine, midazolam, ketamine and isoflurane. *Vet Anaesth Analg* 2014;41(2):145-152.

30. Pypendop BH, Ilkiw JE. Assessment of the hemodynamic effects of lidocaine administered IV in isoflurane-anesthetized cats. *Am J Vet Res* 2005;66(4):661-668.

31. Muir WW. Fisiologia cardiovascular. In: Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene AS, Robertson AS, eds. 'Lumb & Jones' anestesiologia e analgesia veterinária. 4.th ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan LTDA, 2017;413-466.

32. Ballo P, Quatrini I, Giacomini E, et al. Circumferential versus longitudinal systolic function in patients with hypertension: a non-linear relation. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:298-306.

33. Bonagura JD, Schober KE. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? *J Small Anim Pract* 2009;50:12-24.

34. Bui YK, Kipps AK, Brook MM, et al. Tissue Doppler is more sensitive and reproducible than spectral pulsed-wave Doppler for fetal right ventricle myocardial performance index determination in normal and diabetic pregnancies. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26(5):507-514.

35. Disatian S, Bright JM, Boon J. The effects of age and heart rate on tricuspid annular motion velocities in healthy nonsedated cats. *J Vet Intern Med* 2007;21:731-736.

36. Koyama J, Ray-Sequin PA, Davidoff R, Falk RH. Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am J Cardiol* 2002;89:1067–1071.

ANEXO 1 – Normas da revista

November 29, 2018

AJVR Instructions for Authors

The *American Journal of Veterinary Research* is a monthly peer-reviewed veterinary medical journal owned by the American Veterinary Medical Association that publishes reports of original research and review articles in the general area of veterinary medical research.

MISSION

The mission of the *American Journal of Veterinary Research* is to publish, in a timely manner, peer-reviewed reports of the highest quality research that has the clear potential to enhance the health, welfare, and performance of animals and humans. The journal will maintain the highest ethical standards of scientific journalism and promote such standards among its contributors. In addition, the journal will foster global interdisciplinary cooperation in veterinary medical research.

SCOPE

The *American Journal of Veterinary Research* supports the collaborative exchange of information between researchers and clinicians by publishing novel research findings that bridge the gap between basic research and clinical practice or that help to translate laboratory research and preclinical studies to the development of clinical trials and clinical practice. The journal welcomes submission of high-quality original studies and review articles in a wide range of scientific fields, including anatomy, anesthesiology, animal welfare, behavior, clinical pathology, epidemiology, genetics, infectious disease, microbiology, molecular biology, oncology, pharmacology, pathogenic mechanisms, physiology, surgery, theriogenology, toxicology, and vaccinology. Species of interest include production animals, companion animals, equids, exotic animals, birds, reptiles, and wild and marine animals. Reports of laboratory animal studies and studies involving the use of animals as experimental models of human diseases are considered only when the study results are of demonstrable benefit to the species used in the research or to another species of veterinary interest. Other fields of interest or animal species are not necessarily excluded from consideration, but such reports must focus on novel research findings. Submitted papers must make an original and substantial contribution to the veterinary medicine knowledge base; preliminary or pilot studies are not appropriate.

EDITORIAL POLICIES

Authorship

Individuals should be listed as authors only if they (1) made a substantial contribution to the conception and design of the study, the acquisition of the data used in the study, or the analysis and interpretation of that data; (2) were involved in drafting or revising the manuscript critically for important intellectual content; and (3) approved the submitted version of the manuscript and will have an opportunity to approve subsequent revisions of the manuscript, including the version to be published. All 3 conditions must be met. Each individual listed as an author must have participated sufficiently to take public responsibility for the work. Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research team does not, alone, justify authorship. Requests to list a working group or study group in the byline will be handled on a case-by-case basis. All authors must complete and submit the Copyright Assignment Agreement and Authorship Form (www.avma.org/News/Journals/Pages/journals-caa-instructions.aspx), confirming that they meet the criteria for authorship.

Prior publication

A manuscript is received with the understanding that the information has not been published or submitted for publication in any compiled printed (eg, journals, symposia, proceedings, newsletters, or books) or electronic (eg, preprint servers, conference or university websites, blogs, or social media posts) format in English or any other language and will not be published or submitted for publication elsewhere while the manuscript is under consideration by the AJVR.

A manuscript containing previously published information may be rejected on the grounds of prior publication. Publication of abstracts containing 250 words or fewer will not be considered to constitute prior publication, but publication of longer abstracts in any compiled printed or electronic format may be (note that this includes posting of poster presentations to conference or university websites). Authors are encouraged to consult the guidelines for preparation of scientific abstracts (www.avma.org/News/Journals/Pages/journals-scientific-abstracts.aspx) when preparing scientific abstracts for publication or presentation at meetings. In general, figures, tables, footnotes, and references should not be included in abstracts.

At the time of manuscript submission, the corresponding author must include copies of any abstracts of the manuscript that have been published or

submitted for publication or that are expected to be submitted for publication, along with copies of any closely related manuscripts or manuscripts with substantially similar content.

Copyright

The *AJVR* is covered by copyright. All authors will be required to transfer copyright to the AVMA prior to publication of any manuscript or letter by completing and submitting the Copyright Assignment Agreement and Authorship Form (www.avma.org/News/Journals/Pages/journals-cta-instructions.aspx). Requests to copy, reprint, or use portions of published material (including information in figures, appendices, and tables) should be addressed to the editor-in-chief.

Authors must obtain and submit a statement of permission from the copyright holder (most often, the author or publisher) if they wish to include an exact duplicate or a slightly modified version of items such as figures, appendices, or tables that appeared or will have appeared in other published reports prior to publication of the manuscript, regardless of the originating source.

Original artwork (eg, drawings or photographs) that was created specifically for use in the manuscript must be accompanied by a letter explaining the conditions under which the work was created. The letter must be signed by the artist and specify the rights given to the authors for use of the artwork and the rights retained by the artist (if any). If rights are retained by the artist, the letter must include a statement that allows the journal to use the material for publication in print and online.

Editorial independence

The AVMA has adopted the following policy on editorial independence of the *AJVR*:

The AVMA recognizes and fully accepts the need for editorial independence of the AVMA journals and grants the editor-in-chief full authority over the editorial content of the journals, including the selection of content for publication and the timing of publication of that content. For these purposes, editorial content is understood to include research articles, other types of scientific reports, opinion articles, news, and advertising. Opinions and statements expressed in the AVMA journals are those of the contributors and do not represent the official policy of the AVMA, unless so stated. AVMA management does not interfere in the evaluation, selection, or editing of individual articles published in the AVMA journals, either directly or by creating an

environment that strongly influences decisions of the editor-in-chief.

Funding and support

All funding, other financial support (eg, grant support), and material support (eg, provision of equipment or supplies) received directly or indirectly (via an author's institution) from any third party (eg, any government agency, foundation, or commercial enterprise) in connection with the study or writing of the manuscript must be clearly and completely described in the Acknowledgments section of the manuscript. If no third-party funding or support was received, the following statement or an equivalent may be included: No third-party funding or support was received in connection with this study or the writing or publication of the manuscript.

The authors must also include a relevant statement in the Acknowledgments section if any funding organization or sponsor had any role in the design or conduct of the study; collection, analysis, or interpretation of the data; writing or approval of the manuscript; or decision to submit the manuscript for publication. Alternatively, the following statement or an equivalent may be included: Funding sources did not have any involvement in the study design, data analysis and interpretation, or writing and publication of the manuscript.

Failure to fully disclose sources of financial and other support may be grounds for rejection or retraction of the manuscript.

NIH Public Access Policy

The AVMA journals are in compliance with the National Institutes of Health Public Access Policy (<https://publicaccess.nih.gov/>) and with the open access policies of other research funders. To assist authors of manuscripts subject to the NIH Public Access Policy (<https://publicaccess.nih.gov/determine-applicability.htm>), the AVMA has arranged to submit articles to PubMed Central on behalf of the authors at the time of publication. Authors should not submit the accepted or any other version of their manuscript to PubMed Central, as this will preclude submission of the published version.

Conflicts of interest and financial disclosures

A conflict of interest exists whenever an individual has financial interests or personal relationships that might consciously or unconsciously influence his or her decisions. Conflicts of interest are ubiquitous and cannot be completely eliminated; they do not, by themselves, indicate improper behavior, wrongdoing, or scientific misconduct.

Financial relationships are the most easily identifiable conflicts of interest and include, among other things, ownership, employment, consultancies, honoraria, paid expert testimony, grants, patents, stock ownership or options, and service as an officer or board member. Other types of conflicts of interest include personal relationships, academic competition, and intellectual beliefs.

All authors must disclose in the Acknowledgments section of the manuscript any financial or personal relationships that could be perceived to influence or could give the appearance of influencing information in the submitted manuscript. This includes detailed information about all relevant financial interests, activities, relationships, and affiliations (other than affiliations listed on the title page of the manuscript) occurring at the present time or within the 3 years prior to manuscript submission. In this context, *relevant financial interests, activities, relationships, and affiliations* should be interpreted broadly. For example, authors should disclose relationships they have not only with companies that manufacture products that are the subject of research described in the manuscript but also with companies that manufacture competing products. If no such conflicts of interest existed, the following statement or an equivalent may be included: The authors declare that there were no conflicts of interest.

The editors reserve the right to reject any manuscript because of conflicts of interest. Failure to fully disclose conflicts of interest may be grounds for rejection or retraction of the manuscript.

Humane animal care and use

To be considered for publication in the *AJVR*, all research studies involving animals must have been performed in compliance with guidelines outlined in the Animal Welfare Act (www.nal.usda.gov/awic/animal-welfare-act), US Public Health Service Policy on the Humane Care and Use of Laboratory Animals (<http://grants.nih.gov/grants/olaw/references/phspol.htm>), National Research Council's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>), or Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Research and Teaching (https://aaalac.org/about/Ag_Guide_3rd_ed.pdf) or in compliance with equivalent guidelines. If animals were euthanized, the method of euthanasia must be indicated in the manuscript. Methods of euthanasia must comply with AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals (www.avma.org/KB/Policies/Pages/Euthanasia-Guidelines.aspx). If a method not recommended by the AVMA Guidelines on Euthanasia was used, a justification for use of this method must be provided.

A manuscript containing information that suggests animals were subjected to adverse, stressful, or harsh conditions or treatments will not be considered for publication unless the authors demonstrate convincingly that the knowledge gained was of sufficient value to justify these conditions or treatments.

Institutional oversight and owner consent

With the exception of reports of retrospective studies based solely on reviews of medical records, manuscripts describing studies that involved the use of animals, including studies that involved the use of privately owned animals (eg, animals owned by clients, staff members, students, or private entities), must include a statement that the study protocol was reviewed and approved by an appropriate oversight entity (eg, an animal care and use committee or institutional review board) or was performed in compliance with institutional or other (eg, governmental or international) guidelines for research on animals.

Manuscripts describing prospective studies that involved privately owned animals must also include a statement indicating that informed owner consent was obtained. Manuscripts describing research involving human subjects, including surveys of human subjects, must include a statement that the research was performed under appropriate institutional review board oversight.

Patient confidentiality and the right to privacy

Authors have an obligation to protect the personal privacy of patients and clients and to maintain the confidentiality of patient-client information. For any manuscript containing patient information (eg, patient descriptions, photographs, or pedigrees) that would allow specific animals or their owners to be identified, the authors must obtain a signed statement of informed consent to publish the information (in print and online) from the owners. Generally, such consent should include an opportunity for the owner to read the manuscript to be submitted for publication. If necessary, nonessential identifying data can be removed, unless clinically or epidemiologically important. However, identifying data may not be altered or falsified. Cropping or altering photographs to remove nonessential identifying information is acceptable, so long as the photographs are not otherwise altered. Patient identifiers may not appear in photographs. Authors must also obtain informed consent to publish from any identifiable person appearing in photographs. Importantly, these guidelines also apply to any materials (eg, text, photographs, or videos) submitted for posting as supplemental materials.

Publication fee

For manuscripts accepted for publication in the *AJVR*, a flat publication fee of \$1,000 will be charged at the time the manuscript is published.

Reporting guidelines

To ensure thoroughness of reporting, authors are strongly encouraged to make use of the following guidelines, if applicable, when preparing manuscripts:

- CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)—for clinical trials
- REFLECT (Reporting Guidelines for Randomized Controlled Trials for Livestock and Food Safety)—for clinical trials in livestock and food safety
- STARD (Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies)—for diagnostic test evaluation
- STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)—for cross-sectional, case-control, and cohort studies
- PRISMA (Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-analyses)—for systematic reviews and meta-analyses
- ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments)—for all studies involving laboratory animals
- SRQR (Standards for Reporting Qualitative Research)—for all studies involving qualitative research

These guidelines and more are available through the EQUATOR (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research) Network (www.equator-network.org).

Dual-use research of concern

Openness is recognized as a priority when making decisions regarding scientific publishing. Advances in molecular and cellular biology, genetics, microbiology, and other life sciences have made it increasingly possible to manipulate aspects of biological systems to better understand healthy states and mechanisms of disease. However, these advances have also increased the potential that information, products, or technologies resulting from life sciences research may be misused for harmful purposes. The US National Science Advisory Board for Biosecurity (<http://osp.od.nih.gov/office-biotechnology-activities/biosecurity/nsabb>) has proposed the following definition for dual-use research:

Dual-use research of concern is research that, based on current understanding, can be reasonably anticipated to provide knowledge, products, or technologies that could be directly misapplied by others to pose a threat

to public health, safety, agricultural crops and other plants, animals, the environment, or material.

Accordingly, the *AJVR* has adopted the following policy regarding assessment of submitted manuscripts with potential dual-use content:

- Any manuscript submitted for publication that raises concerns regarding dual-use potential will be subject to editorial review to determine the risks and benefits to the scientific community and to the public at large that may result from publication. The AVMA scientific editors maintain a strong commitment against withholding scientific or other information unless there are compelling reasons to do so.
- The scientific editors reserve the right to seek special external review of these manuscripts from individuals with technical and biosecurity expertise to assist their decision.
- Authors and reviewers are expected to alert the AVMA scientific editors when submitting or reviewing manuscripts with dual-use potential.
- The final decision for publication as well as the means of communicating manuscripts with dual-use potential will be made by the editor-in-chief. An accompanying editorial may be published.

Scientific misconduct

The *AJVR* strongly supports and upholds the code of conduct espoused by the international Committee on Publication Ethics (COPE) to promote integrity in the conduct and reporting of research. The Journal views gravely instances of scientific misconduct, which COPE defines as “the intention to cause others to regard as true that which is not.” Such misconduct includes but is not limited to data fabrication or falsification, deceptive image manipulation, and plagiarism. In signing the Copyright Assignment Agreement and Authorship Form, authors attest that their works are original and free of scientific misconduct.

The *AJVR* is ethically obliged to investigate all suspicions or allegations of scientific misconduct, including plagiarism. Therefore, authors are expected to know and understand the definition of plagiarism as well as the consequences. The *AJVR* considers plagiarism the intentional or unintentional use of another’s ideas or words as one’s own, without attribution to the original source. Such use can range from copying of brief passages from previous publications (with or without changing a few words) to copying of entire portions of text, data, or both.

Detection of plagiarism and other instances of scientific misconduct will result in notification of the primary author, the coauthors, and possibly the author’s

institution, depending on the extent of misconduct and nature of the deception (eg, intentional, reckless, or negligent). Further sanctions for misconduct detected prior to publication will depend on the author's response to the allegations and may range from admonition by the editor to rejection of the manuscript, barring of the author(s) and their institution from future considerations, referral to the author's institution for further disciplinary action, and informing of other editors and the indexing authorities. For misconduct detected after publication, these sanctions can extend to retraction of the report, with full explanation of the reason, and reporting to other authorities.

MANUSCRIPT CATEGORIES

Reports of original research, review articles, and letters to the editor will be considered for publication in the *AJVR*; clinical reports that describe features of 1 or more clinical cases will generally not be considered. For reports of original research, preference is accorded to those that provide novel findings that could be expected to have clinical or practical value within the next several years. Review articles should focus on subject areas in which important advances have been made during the past 5 years.

Readers who submit letters to the editor must limit them to 500 words (longer letters will be condensed as needed) and 6 references. Letters must be original and cannot have been published or submitted for publication elsewhere. Not all letters are published; all letters accepted for publication are subject to editing. Those pertaining to anything published in the *AJVR* should be received within 1 month after the date of publication of the material to which they refer. Submission via email (JournalLetters@avma.org) is encouraged; authors should give their full contact information including address, daytime telephone number, fax number, and email address. Letters containing defamatory, libelous, or malicious statements will not be published, nor will letters representing attacks on or attempts to demean veterinary societies or their committees or agencies.

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors should pay close attention to the following guidelines for manuscript preparation and format. Manuscripts that are not prepared in accordance with these guidelines will be returned to the authors for amendment and resubmission.

Format

Manuscripts (including footnotes, references, figure legends, appendices, and tables) should be prepared with the following attributes:

- 8.5 X 11-inch (or A4) page size

- Double-space typed
- 12-point Times New Roman font
- 1-inch (2.5-cm) margins
- Left justification
- Sequential line numbering

Organization and contents

Manuscripts should be organized as follows:

- Title page
- Structured abstract (when applicable; letters to the editor and review articles do not have a structured abstract)
- Abbreviations list (when applicable)
- Text
- Acknowledgments
- Footnotes
- References
- Figure legends
- Appendices
- Tables

Title page

The title page must include the manuscript title and the first name, middle initial, and last name of each author, along with each author's professional degree and highest earned academic degree (eg, MS or PhD, MPVM). Academic degrees lower than the bachelor's degree (eg, associate degrees), specialty board certifications, fellowship designations, and honorary degrees should not be listed; a bachelor's degree should be listed only if it is the author's only degree. Professional affiliations (full mailing addresses) of the authors at the time of the study should be indicated. If an author's affiliation has changed since the study was performed, the author's new affiliation should be identified as well. Finally, the name and email address of the corresponding author must also be included on the title page.

Structured abstract

With the exception of review articles, all manuscripts must include a structured abstract of 250 or fewer words, organized under the following headings:

- Objective
- Animals (or Sample)
- Procedures
- Results
- Conclusions and Clinical Relevance

Abbreviations list

All abbreviations except for standard abbreviations (see www.avma.org/News/Journals/Documents/AVMA-

[Journals-Style-Standard-Abbreviations.pdf](#) for full list) and units of measure should be listed in alphabetical order at the beginning of the manuscript text (after the Structured Abstract and before the introductory section), along with their definitions. These abbreviations should then be used without expansion in the text, figures, appendices, and tables, except at the start of a sentence, in which case the expanded term should be used.

Text

The text should begin with an introductory section (which does not have a heading) and then be organized under the following headings:

- Materials and Methods
- Results
- Discussion

The introductory section should supply sufficient pertinent background information to allow readers to understand and interpret the results. It must include the rationale for the study, a clear statement of the purpose of the study, and the investigators' hypothesis or hypotheses. It generally should be brief (2 to 3 paragraphs is often sufficient) and is not intended to be a thorough review of all information on a subject.

The Materials and Methods section should describe the experimental design in sufficient detail to allow others to reproduce the study. A subsection detailing statistical methods used to summarize data, evaluate data distributions, and test hypotheses, along with a statement regarding the level of significance used for hypothesis testing, should be provided. Appendices and methods-related figures should be cited parenthetically. Products (including software), equipment, and drugs should be identified in the text by chemical or generic names or descriptions. A trade name may be included in a lettered footnote if that specific product, equipment, or drug was essential for the outcome. For all statistical tests, authors are required to indicate whether applicable test assumptions were met. When citing software products, a footnote should be used to cite the software (eg, PROC GLM, SAS, version 9.2, SAS Institute Inc, Cary, NC) and a reference should be used to cite a user's guide (eg, *SAS/STAT 9.2 user's guide*, Cary, NC: SAS Institute Inc, 2008;page number).

The Results section should provide data that are clearly and simply stated without discussion or conclusions. Tables and figures should be cited parenthetically. Authors should refrain from repeating within the text data that are also presented in tables. Authors of manuscripts reporting gene sequences should submit those sequences to an appropriate data bank.

The Discussion section should focus on findings in the manuscript and should be brief (generally no more than 2,000 words), containing only discussion that is necessary for the interpretation of findings. The Discussion should concentrate mainly on what is known in nonhuman animals, with less emphasis on what is known in humans. It should not contain any subheadings.

In general, the main text should be brief and focus on the main issues. Although there are no word limits for reports in the *AJVR*, the main text (ie, all text other than the acknowledgments, footnotes, references, figure legends, appendices, and tables) for most manuscript should consist of no more than 3,000 to 4,000 words. Manuscripts that are excessively long may be returned for removal of nonessential information.

Acknowledgments

The Acknowledgments section is where information on sources of funding and support and conflicts of interest must be listed, along with any disclaimers, any acknowledgments of individuals who made important contributions to the study but did not meet the criteria for authorship, and any previous presentations of the findings at scientific meetings. In addition, for studies involving multiple institutions, a statement indicating where the work was done may be included, if applicable. For information on listing sources of funding and support and conflicts of interest, see the editorial policies on *Funding and support* and *Conflicts of interest and financial disclosures*.

The Acknowledgments section should be used to identify specific individuals who had an important role in or made important contributions to the study but who do not meet the criteria for authorship. In general, this includes individuals who contributed intellectually to the study or report but whose contributions do not justify authorship, individuals who provided technical assistance (eg, individuals who performed special tests or research), and individuals who assisted with the statistical analyses.

The Acknowledgments section should not be used simply as a method of expressing gratitude to individuals who had a minor role in the study. The acknowledgments should not include individuals whose only contribution to the study or report involved the routine performance of their normal job duties and who did not provide any unusual or extraordinary intellectual contribution or technical expertise to the study. Acknowledgments of nonspecific groups (eg, the intensive care unit technicians) and unidentifiable groups (eg, the anonymous contributors or study participants) are not allowed.

Individuals named in the acknowledgments must have given their permission to the authors to be listed.

because readers may infer their endorsement of the data and conclusions.

Footnotes

Footnotes are to be used when referencing each of the following types of information:

- Abstracts
- Conference presentations
- Online databases
- Personal communications
- Products, drugs, equipment, and other materials
- Statistical and computer software
- Theses and dissertations
- Other unpublished materials (eg, preliminary reports)

Specific products, equipment, or drugs should be included in the footnotes only if they were essential to the outcome of the report or study. Products, equipment, and drugs that are commonly used materials in veterinary medicine need not be footnoted.

Footnotes should be cited in the text as superscript letters and listed alphabetically after the Acknowledgments section and before the references. If more than 26 footnotes are required, continue the sequence with double letters (eg, aa, bb, and cc). For products and equipment, provide complete information in the footnote, including manufacturer's name and location (ie, city, state, and country [if other than the United States]).

References

Authors bear primary responsibility for accuracy of all references. References must be limited to those that are necessary and must be cited in the text by superscript numbers in order of citation. Journal titles in the Reference section should be abbreviated in accordance with the National Library of Medicine (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals) and Index Medicus (www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng). For references with more than 3 authors, only the first 3 authors should be listed, followed by et al. The following is the style used for common types of references:

• Article in a journal

1. Lamont LA, Bulmer BJ, Sisson DD, et al. Doppler echocardiographic effects of medetomidine on dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:1276–1281.

• Book chapter

2. Muir P, Johnson KA, Manley PA. Fractures of the pelvis. In: Birchard SJ, Sherding RG, eds. *Saunders manual*

of small animal practice. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000;1126–1132.

• Proceedings

3. Moore MP, Bagley RS, Harrington ML, et al. Intracranial tumors, in *Proceedings*. 14th Annu Meet Vet Med Forum 1996;331–334.

• Electronic material

4. Animal and Plant Health Inspection Service. Bovine spongiform encephalopathy (BSE). Available at: www.aphis.usda.gov/lpa/issues/bse/bse.html. Accessed Feb 18, 2003.

Figures

Figures should be limited to those that reduce or clarify the text. Images of clinically normal animals are not usually required, nor are images of equipment unless the equipment has been set up in a special way and the setup is integral to the study. Text and symbols should be large enough that they will still be legible when the figure is reduced to 1 column in width during publication (in general, this means that all text and symbols must be at least 1.5 mm tall when the figure is reduced to 8 cm in width). Text labels should start with a capital letter (eg, Cranial vena cava).

To ensure high-quality reproduction, symbols used to represent data in graphs should be limited to white and black circles, triangles, and squares; axes should be labeled in Helvetica or Arial font. Keys to data symbols may be placed in a small box inserted into the unused portion of graphs. Symbols used in figures and tables should be assigned in the following order:

- Asterisk (*)
- Dagger (†)
- Double dagger (‡)
- Section indicator (§)
- Double vertical bar (||)
- Paragraph indicator (¶)
- Pound sign (#)
- Two asterisks (**)
- Two daggers (††)
- Two double daggers (‡‡)

Photomicrographs and electron micrographs must include an internal scale marker. For figures that include multiple panels, each panel should be sequentially labeled with a capital letter in the same corner of each panel. If a figure contains 2 or more rows of panels, the letter labels should be applied sequentially from left to right in the first row, then from left to right in the second row, and so on.

For preparation of digital versions of figures, please see the section on preparation of electronic files for manuscript submission.

Figure legends must be provided at the end of the manuscript, after the references and before any appendices and tables. Sufficient information should be included to allow the figure to be understood without reference to the text. Abbreviations defined in the abbreviations list at the beginning of the text do not need to be expanded; however, newly introduced abbreviations in figures should be defined in the figure legend, in alphabetical order. When applicable, stains used for microscopic examination of specimens must be indicated in the legend as well as the scale of the marker bar (eg, H&E stain; bar = 100 μ m). Figure legends for ECG traces must include the paper speed and scale (eg, Paper speed = 50 mm/s; 1 cm = 1 mV). Authors wishing to use any previously published figures must submit written permission from the copyright holder.

Appendices

Appendices may be provided when information pertaining to the Materials and Methods could be more succinctly and clearly summarized in tabular rather than narrative format. Examples of information that might lend itself to an appendix include scoring and classification rubrics; lists of nucleotide sequences; tabular summaries of complex treatment protocols; and compositions of diets or feedstuffs. Copies of questionnaires and surveys also qualify as appendix materials but should instead be submitted in pdf format for publication as online supplementary material.

Tables

Tables are reserved for reporting of findings and not for describing the materials and methods. Submission of excessive tabular data is discouraged, and tables should be limited to those containing data important to understanding and interpreting results of the study. All tables should be placed at the end of the manuscript, after the figure legends. Authors will be asked to delete tables containing data that could be reported more succinctly in the text. Tables that focus solely on findings in individual animals rather than summary data from groups of animals are to be avoided. Authors wishing to use any previously published tables must submit written permission from the copyright holder.

For the order of symbol use in tables, please refer to the instructions for preparation of figures. To indicate significant differences between or among values in a row or column, symbols or superscript lowercase letters assigned in alphabetical order (a–z) may be used. If additional differentiation is needed (eg, if differences need to be reported in both rows and columns) and

lowercase letters have already been used, superscript uppercase letters in alphabetical order (A–Z) may be used.

Supplementary materials

Additional materials that are not in themselves essential to the understanding of the article but provide an important expansion of the article contents may be submitted for publication as supplementary materials. Examples include extended descriptions of experimental methods or statistical analyses, extended bibliographies, additional supporting data or results (eg, tables and figures), reporting checklists, copies of survey instruments or questionnaires, handouts, forms, and multimedia representations (eg, video clips) of relevant content. All published supplementary materials are subject to copyright.

Supplementary materials must be useful to readers and relevant to the article; redundant and extraneous content will not be accepted. Whether supplementary materials will be accepted for publication is solely at the discretion of the editors. Supplementary materials accepted for publication will not appear in the printed version of the journal but will be posted on the journal's website. Ideally, supplementary materials will be sent with the manuscript to external reviewers for peer review. Whether supplementary materials have or have not undergone peer review will be indicated on the landing page where the supplemental materials are posted.

Supplementary materials should be prepared in compliance with the general guidelines for manuscript style. Although supplementary materials may undergo minor copy editing or formatting, they generally will not undergo the same substantive editing provided for manuscripts. Therefore, the authors are responsible for ensuring clarity and accuracy of the content as well as consistency with the printed version.

MANUSCRIPT STYLE

For questions of style, refer to the latest edition of the American Medical Association Manual of Style (www.amamanualofstyle.com/; online access requires a subscription; individual subscriptions are available on a monthly basis if desired). Manuscripts should be written in American English. For spelling of lay terms, refer to the latest American edition of the Merriam-Webster Dictionary. For anatomic terms, use anglicized versions of official terms listed in the latest edition of the Nomina Anatomica Veterinaria. Refer to the latest editions of the American Drug Index and USP Dictionary of USAN and International Drug Names for proper spelling of chemical and drug names and to the latest edition of Dorland's Illustrated Medical Dictionary for proper spelling and use of medical terms.

Refer to *Bergey's Manual of Determinative Microbiology* for spelling and correct taxonomic classifications of microorganisms. For pharmacologic and pharmacokinetic terms, refer to the AVMA Journals style sheet on the subject (www.avma.org/News/Journals/Documents/AVMA-Journals-Style-Pharmacologic-Pharmacokinetics-Terminology.pdf).

Authors of manuscripts that are not written in their first language or that required substantial language translation in the writing process are encouraged to seek professional language correction or copyediting services prior to submission. Such services can aid with language, grammar, and style in scientific writing and can help ensure the manuscript content can be understood by editors and potential reviewers.

Abbreviations

Overuse of abbreviations can be confusing and frustrating for readers. In general, use of abbreviations other than standard abbreviations (see www.avma.org/News/Journals/Documents/AVMA-Journals-Style-Standard-Abbreviations.pdf for full list) and units of measure should be kept to a minimum.

In the Structured Abstract, a term should be abbreviated only if it is used at least 3 times in the Structured Abstract. The term must be expanded at first mention, with the abbreviation given in parentheses after the expanded term. Similarly, in the manuscript text, figures, appendices, and tables, a term should be abbreviated only if it is used at least 3 times. Abbreviations used in the Structured Abstract must be defined again in the abbreviations list. All abbreviations should be derived directly from the word or words that make up the expanded term.

Abbreviations that appear only in the figures or tables should be defined in the figure or table legend. Except for the abbreviations ELISA, ACTH, EDTA, DNA, and RNA, abbreviations should not be used in titles.

Products, equipment, drugs, and other materials

All materials used in the study or referred to in the manuscript should generally be identified by chemical or generic names or descriptions. A trade name may be included in a lettered footnote if that specific product, equipment, or drug was essential for the outcome. Trademark and similar proprietary symbols are not needed.

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscripts must be submitted online at <http://mc.manuscriptcentral.com/avma>.

Electronic file specifications

Manuscripts must be in Microsoft Word format (.doc or .docx) or rich text format (.rtf). Tables should be included at the end of the manuscript in the same electronic file; however, if necessary, they can be saved as separate files.

Figures

All figures should be saved as separate electronic files with the name of the figure used as the file name (eg, Figure 1); figures should not be embedded in the manuscript. Gray scale or black and white should be used; color should be used only when important information would otherwise be lost (eg, when certain tissue-staining patterns are poorly visible in gray scale or when a color-flow Doppler ultrasonogram is provided). For figures that include multiple panels, each panel should be sequentially labeled with a capital letter in the same corner of each panel. If a figure contains 2 or more rows of panels, the letter labels should be applied sequentially from left to right in the first row, then from left to right in the second row, and so on. Simple figures such as line drawings, bar graphs, and line graphs prepared in Excel should be saved and submitted as Excel files (.xls or .xlsx). Line drawings and graphs that were not prepared in Excel should be submitted as .TIF files; however, .JPG, .GIF, .EPS, and .BMP files are also acceptable. Figures created with software programs that use proprietary graphic formats (eg, SigmaPlot or Statistix) cannot be used; most such software programs have the capability to save figures in one of the aforementioned formats. Minimum resolution for line drawings and charts is 300 dots per inch.

Digital images (eg, photographs, photomicrographs, and radiographs) should be provided at a minimum resolution of 300 dots per inch. Images that are not available in a digital format should be scanned on a flatbed scanner, also at a resolution of at least 300 dots per inch. Files should be saved as .TIF files; however, .JPG, .GIF, .EPS, and .BMP files are also acceptable. Color figures should be submitted in CMYK, rather than RGB, format to prevent color shift during production.

Additional required materials

At the time of manuscript submission, the corresponding author is responsible for ensuring that each author submits a Copyright Assignment Agreement and Authorship Form (www.avma.org/News/Journals/Pages/journals-caa-instructions.aspx). The corresponding author is also responsible for submitting copies of any references listed as in press or submitted, copies of any abstracts containing information from the manuscript that have been published or that have been submitted or are expected to be submitted for publication, copies of any closely related manuscripts or manuscripts with

substantially similar content that have been published by the authors or submitted for publication, and copies of signed permission forms from the copyright holders if the manuscript contains any tables, illustrations, or appendices that have been published previously. This material should be submitted electronically (eg, by scanning and uploading with the manuscript or by uploading the electronic file).

Manuscripts will NOT be considered for publication until a completed authorship form has been received from each author.

Keywords

During manuscript submission, authors will be requested to supply keywords to describe the topic of the manuscript to facilitate indexing and aid in the selection of reviewers. In choosing their keywords, authors must use the list of manuscript keywords available on the AVMA website (www.avma.org/News/Journals/Pages/journals-keywords.aspx) and in Manuscript Central.

Online submission

Once electronic files of the manuscript and all of its parts have been prepared, log on to the AVMA Manuscript Central website at <https://mc.manuscriptcentral.com/avma>. If you already have an account with the system, log in with your user ID and password, click on Author Center, and select Click here to submit a new manuscript. Follow the instructions for submitting your manuscript. After submitting your manuscript, please check that your user information (including mailing address, telephone and fax numbers, and email address) is current. If you do not have an account with the system, click on Create An Account. Fill in all fields carefully; all fields in bold are required.

A cover letter is not required; however, authors are given the option of including a cover letter when submitting their manuscripts. The cover letter can be used to explain the importance of the manuscript as well as any points that the editor should consider when reviewing the manuscript. Authors who have discussed their manuscript with an editor prior to submission should indicate this in the cover letter.

During manuscript submission, authors are also given an opportunity to indicate preferred and nonpreferred editors and reviewers for their manuscript. Authors' choices of nonpreferred editors and reviewers are typically honored. Those of preferred editors and reviewers may or may not be honored, depending on circumstances and availability. In research fields in which few experts are available for review or in which experts may not be known by AJVR staff, suggestions of preferred reviewers are appreciated.

PEER REVIEW PROCESS

The AJVR reserves the right to reject any manuscript. Manuscripts are reviewed initially by an AVMA scientific editor. Because of the large volume of manuscripts submitted to the journal, manuscripts are classified by the editors on the basis of priority for publication, and those not judged to be of sufficient priority are rejected promptly. Manuscripts considered for publication are sent to a minimum of 2 experts for external peer review. Instructions provided to the external reviewers (www.avma.org/News/Journals/Pages/ajvr-ifr.aspx) are available on the AVMA website for authors' perusal. Identity of peer reviewers is kept confidential; identity of authors is not.

Authors are expected to respond to reviewer comments and make appropriate revisions within 14 days (minor revisions) or 21 days (major revisions). Revised manuscripts may be reviewed again by the original peer reviewers or by others when those individuals are unavailable. Manuscripts that pass peer review are accepted for publication provided that authors respond meaningfully to questions and concerns raised by an AVMA scientific editor.

SEQUENCE OF PUBLICATION

Once a manuscript has satisfied all reviewer concerns and passed peer review, a provisional letter of acceptance will be issued. Final acceptance is contingent on the authors responding meaningfully to suggestions and questions raised by the scientific editor at the time of editing. Manuscripts are typically processed for publication in the order that they pass peer review, except for manuscripts dealing with emerging or zoonotic diseases or biodefense, which are prepared for publication as soon as they pass peer review. Adherence to these author instructions and expedient revision and return of manuscripts will minimize time from submission to publication. The interval to the editing stage will vary depending on the number of manuscripts already in line for editing at the time of provisional acceptance.

All manuscripts are subject to editing by a scientific editor prior to publication. Editing changes are made to maintain consistency, improve clarity, smooth transitions, or make the report more understandable for the journal's general readership. Other changes are made to comply with the journal's editorial style, such as placement of superscript numbers and letters, use of abbreviations, and formatting of footnotes and references. During editing, questions may emerge about the intended meaning of terms or phrases, information that appears to be missing, and other elements that may have been missed during the peer review process.

The edited manuscript will be returned to the corresponding author to ensure that the editorial

changes are accurate and acceptable and to address any editor queries. Concerns regarding editorial changes must be addressed at this stage, not at the galley stage. Authors should carefully and thoroughly review the edited manuscript, make any additional changes that are necessary, and upload the final version to the journal's online manuscript-tracking system. The returned manuscript will be reviewed by the editor, who will ensure all queries have been addressed and then forward the manuscript to the journal's production staff to be placed in a queue for assignment to an issue, copyediting, and layout.

Once a manuscript has been assigned to an issue and copyedited, a letter of final acceptance will be sent

to the corresponding author. The galley proof will be sent via email to the corresponding author (or designee, if alternate arrangements have been made) for approval approximately 4 to 6 weeks after the final acceptance letter is issued. Galley changes must be returned within 48 hours. Changes should be limited to those that affect the accuracy of the information presented and should not include changes in wording that do not affect overall accuracy of the report.

The \$1,000 manuscript publication fee will be charged at the time of publication, and copies of the invoice and receipt will be emailed to the corresponding author and credit card holder.