

## Avaliação da concentração sérica de troponina I e do traçado eletrocardiográfico em cães submetidos a sedação prolongada durante 24 horas\*

Serum Concentration of Troponin I and Electrocardiographic Tracing in Dogs Submitted to Long-Term Sedation during 24 Hours

Doughlas Regalin<sup>1</sup>, Martiello Ivan Gehrcke<sup>2</sup>, Felipe Comassetto<sup>3</sup>, Samuel Jorge Ronchi<sup>3</sup>, Marzia Antonelli<sup>4</sup>, Helena Mondardo Cardoso<sup>3</sup> & Nilson Oleskovicz<sup>4</sup>

### ABSTRACT

**Background:** General anesthetics and sedatives are commonly used for long-term sedation in veterinary medicine; however, they can lead to cardiac suppression. Cardiac troponin I is a biomarker used to detect myocardial pathology, monitor treatment, and assess outcomes in veterinary patients. The aim of this study was to evaluate the serum concentration of troponin I (cTnI), the electrocardiographic (ECG) tracing, and the ventricular stroke work index in dogs undergoing two long-term sedation protocols over 24 h.

**Materials, Methods & Results:** Twelve healthy mongrel dogs with an average weight of  $13.2 \pm 2.3$  Kg were admitted for this study. Twenty-four h before the experiment began (M-24), venous blood samples were collected for chemiluminescent cTnI evaluation and ECG data were obtained, specifically heart rate (HR); P, PR, QRS and T wave duration; P, R, T wave amplitude; and ST segment depression. On the day of the experiment, the animals were anaesthetized with propofol and isoflurane, and instrumented. After instrumentation, right and left ventricular stroke work index (RVSWI and LVSWI respectively) and intrapulmonary shunt (Qs/Qt) were performed as baseline parameters. The isoflurane was then discontinued and the animals randomly allocated to two groups (n = 6 each): Midazolam and fentanyl group (GMF), in which the animals received a bolus and continuous rate infusion (CRI) of midazolam (0.5 mg/kg and 0.5 mg/kg/h) and fentanyl (5 µg/kg and 10 µg/kg/h) or ketamine and morphine group (GKM), in which the animals received a bolus and CRI of ketamine (1 mg/kg and 0.6 mg/kg/h) and morphine (0.5 mg/kg and 0.26 mg/kg/h). Both groups also received propofol as a bolus and CRI (3 mg/kg and 0.3 mg/kg/min) over 24 h. The ECG and cTnI parameters were evaluated at 6, 12, and 24 h during CRI (M6, M12, and M24) and 12 and 24 h after the end of infusion (T12 and T24). The hemodynamic parameters RVSWI, LVSWI, and Qs/Qt were evaluated every 2 h until the end of CRI. There was a non-significant increase in cTnI from M6 in both groups; however, a significant increase was only observed in GMF between M-24 and T12. During sedation, HR decreased an average of 46% in GKM and 51% in GMF compared to M-24. The QT interval (milliseconds) increased in both groups after CRI started, returning to baseline values at T24. There were no differences in P, QRS, and T wave amplitude or ST segment depression in either group.

**Discussion:** The serum concentration of cTnI increased in GMF at T12, more probably due to hemodynamic changes during sedation rather than myocardial lesions, since the increase was relatively mild. A greater hemodynamic change was observed in GMF, with a greater increase in RVSWI compared to baseline than GKM, which may reflect an increase in cardiac effort and possibly cTnI release; however, in both groups, the cTnI values remained within the acceptable values for the species. Bradycardia was reported during long-term sedation, which may be due to the synergism between opioids as a result of vagal stimulation, central sympathetic inhibition, and a possible action on cardiac receptors, and propofol due to the inhibitory effect on the sympathetic nervous system. Increases in QT interval did not lead to marked changes in this study. T wave amplitude and ST segment depression remained unchanged and within acceptable values for the species, and thus agreed with cTnI data, implying that no myocardial lesions were produced by these protocols. It has been established that for both protocols, cTnI remained within physiological ranges for healthy dogs, and therefore, these methods could be used safely for long-term sedation without producing hypoxia/ischemia of the myocardium or ST-segment depression.

**Keywords:** ECG, cardiac biomarker, myocardial hypoxia, induced coma.

**Descritores:** ECG, biomarcador cardíaco, hipóxia do miocárdio, coma induzido.

## INTRODUÇÃO

Pacientes críticos comumente necessitam um suporte especializado e imediato, caso contrário podem ir a óbito devido à falência respiratória progressiva, hipotensão duradoura ou falência renal [15]. Dentre as muitas necessidades desses pacientes, as técnicas de ventilação mecânica são comumente utilizadas para a manutenção da eucapnia, ou melhorar a oxigenação [13], porém para a realização desta, devem ser utilizados fármacos que em muitos casos promovem depressão cardiovascular, podendo levar o indivíduo a óbito. Poucos estudos de protocolos de sedação a longo termo foram realizados em medicina veterinária, os quais citam estabilidade cardiovascular em protocolos de sedação em cães e gatos durante 24 h [4,7], porém sem avaliação de possíveis lesões cardíacas.

Diversos biomarcadores têm sido utilizados como indicadores de lesão cardíaca em medicina veterinária. A troponina I é a isoforma cardíaca, com destaque pela especificidade na detecção de injúria no miocárdio, pois permite detectar com elevada especificidade uma lesão no miocárdio [9,24], auxiliando na monitoração da resposta às terapias e informações sobre o prognóstico de pacientes com injúrias cardíacas [16], visto que qualquer dano causado aos miócitos resulta em perda da integridade da membrana e liberação da troponina I para circulação [9].

Até o momento, nenhum estudo sobre avaliação da concentração sérica de troponina I (cTnI) e o eletrocardiograma (ECG) em cães submetidos a sedação prolongada foram descritos, desta maneira, objetivou-se avaliar a concentração sérica de troponina I cardíaca, eletrocardiograma e índice de trabalho ventricular, em cães submetidos a dois protocolos de sedação prolongada durante 24 h.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Animais*

Foram utilizadas 12 cadelas, sem raça definida (SRD), com peso médio de  $13,2 \pm 2,3$  kg, provenientes do Centro de Controle de Zoonoses. Após seleção, passaram por período de ambientação de 30 dias, para castração, vermifugação e padronização da alimentação (ração premium).

### *Delineamento experimental*

Foram considerados hípidos, por meio de exames físicos, laboratoriais, exames de ECG e eco-

cardiografia (HD15 Ultrasound System Philips®)<sup>1</sup>. Na primeira avaliação, 24 h antes do início da sedação prolongada, realizou-se avaliação eletrocardiográfica e as medidas dos potenciais elétricos, com auxílio do software eletrocardiógrafo digital computadorizado (TEB® ECG PC)<sup>2</sup>, utilizando a derivação II, com velocidade de 50 mm/s e o aparelho calibrado para 1 mV= 1 cm (2N). O animal foi mantido em decúbito lateral direito, o qual melhora a qualidade das gravações, diminuindo artefatos relacionados a tremores musculares [27], os eletrodos foram conectados por meio de garras metálicas à pele, na região das articulações úmero-rádio-ulnar e fêmoro-tíbio-patelar. Avaliou-se a frequência e o ritmo cardíacos, a duração (s) e amplitude (mV) da onda P, complexo QRS, e onda T, a duração (s) dos intervalos PR e QT, e nivelamento do segmento ST (mV). Na sequência, foi colhido 3 mL de sangue da veia jugular e acondicionado em tubo sem anticoagulante com separador de soro. O sangue foi então centrifugado (Kontron)<sup>3</sup> a 2000 x g durante 10 min, e o soro separado em três alíquotas em eppendorf e congelado a -80°C para posterior análise laboratorial pelo método de quimioluminescência (Beckman Coulter® Access 2 Immunoassay System)<sup>4</sup>, para detecção dos níveis séricos de troponina I com limiar mínimo de detecção de 0,01 ng/mL.

Após jejum alimentar de 12 h e hídrico de 8 h, foram canuladas ambas as veias cefálicas e os animais foram anestesiados com propofol 8 mg/kg e mantidos durante o período de instrumentação sob anestesia geral com isoflurano a 2 V% diluído em oxigênio a 40% (FiO<sub>2</sub> 0,4) em sistema com reinalação parcial de gases com a confirmação da concentração de isoflurano expirada por analisador de gases (GE® monitor B650)<sup>5</sup>. Foi introduzido um cateter 22G na artéria dorsal do pé e um cateter de termodiluição Swan-Ganz<sup>6</sup> pediátrico (5F) de 4 vias na artéria pulmonar para avaliação do índice de trabalho ventricular direito (ITVD) e esquerdo (ITVE), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) e shunt intrapulmonar (Qs/Qt) em monitor multiparamétrico<sup>5</sup>. O índice do trabalho ventricular direito (g/min/m<sup>2</sup>) foi obtido pela fórmula:  $ITVD = IS \times PAPm \times 0,0144$ , sendo o IS (Índice Sistólico), a PAPm (pressão média da artéria pulmonar) e 0,0144 o fator de correção de L/mm/Hg para kg/m. O IS foi obtido pela divisão do volume sistólico (VS) pela área de superfície corpórea e o VS obtido pela divisão do débito cardíaco pela FC. O índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) foi

obtido pela fórmula:  $IRVP = (PAPm - PAPo) \times 79,92 / IC$  onde a  $PAPo$  (pressão da artéria pulmonar ocluída) e  $IC$  é o índice cardíaco. O  $Qs/Qt$  foi calculado a partir da fórmula:  $Qs/Qt = 100 \times [(PAO_2 - PaO_2) \times 0.003] / [(CaO_2 - CvmO_2) + (PAO_2 - PaO_2) \times 0.003]$ . A pressão alveolar de oxigênio ( $PAO_2$ ) foi calculada pela fórmula:  $PAO_2 = [FiO_2 \times (Pb - 47)] - (PaCO_2/QR)$ , onde:  $Pb$  é a pressão barométrica do ambiente, 47 o fator de correção da pressão de vapor de água, e  $QR$  = quociente respiratório aferido pela calorimetria indireta<sup>5</sup>.

Ao final da instrumentação a vaporização expirada do isoflurano foi mantida em 1,3V%, sob ventilação espontânea durante 15 min para padronização do plano anestésico e avaliação basal do ITVD, ITVE, IRVP e  $Qs/Qt$ . Em ato contínuo, foi realizada a administração bolus de opioide, alocando-se os animais de forma aleatória em dois grupos: cetamina, morfina e propofol (GCM, n = 6) ou midazolam, fentanil e propofol (GMF, n = 6). O GCM recebeu 0,5 mg/kg de morfina 1% e o GMF recebeu 5 µg/kg de fentanil ambos pela via intramuscular. Neste momento, ocorreu a suspensão do isoflurano, e após a superficialização do plano anestésico (presença de reflexo de deglutição) administrou-se 1 mg/kg de cetamina no GCM e 0,5 mg/kg de midazolam no GMF, ambos os grupos associados a 3 mg/kg de propofol. Após, iniciou-se a infusão contínua no GCM com propofol, cetamina e morfina, nas doses de 18, 0,6 e 0,26 mg/kg/h respectivamente ou, propofol, midazolam e fentanil, nas doses de 18 e 0,5 mg/kg/h e 10 µg/kg/h respectivamente no GMF. As infusões ocorreram com auxílio de duas bombas de infusão de seringa (ST 6000)<sup>7</sup>, sendo infundido propofol pela veia cefálica direita, e cetamina/morfina ou midazolam/fentanil diluídos em solução NaCl 0,9% em volume final de 0,33 mL/kg/h pela veia cefálica esquerda, durante 24 h. Concomitante à sedação os animais foram submetidos à ventilação controlada (GE®, 9100)<sup>5</sup>, ciclada a pressão com pressão inspiratória de 15 cm H<sub>2</sub>O,  $f$  (frequência respiratória) inicial de 10 mpm (posteriormente alterada para a padronização da EtCO<sub>2</sub> em 35 - 45 mm/Hg), relação inspiração/expiração 1:2, FiO<sub>2</sub> de 40% e 4 cm/H<sub>2</sub>O de PEEP. Os momentos de avaliação considerados para avaliação do ECG e coleta de sangue para avaliação da concentração sérica de troponina I foram: M-24, M6, M12, M24, T12 e T24 (24 h antes do início da sedação prolongada, 6, 12 e 24 h após início da sedação prolongada, e ainda 12 e 24 h após fim da sedação prolongada). Os parâmetros

hemodinâmicos (ITVD, ITVE, IRVP e  $Qs/Qt$ ) foram avaliados no momento basal (15 min após estabilização do isoflurano), e a cada duas horas após início da infusão, durante 24 h, sendo este um estudo cego.

#### Análise estatística

A análise estatística foi realizada com auxílio do software computacional<sup>8</sup> e os dados avaliados a partir da obtenção das médias ± desvio padrão. Os dados foram primeiramente submetidos ao teste Shapiro-Wilk para análise de normalidade, e após foram submetidos à análise de variância com repetições múltiplas (ANOVA-RM) e posterior Teste de Bonferroni para avaliação das médias entre tempos dentro de um mesmo grupo. Para a avaliação das médias entre grupos, foram submetidos ao teste t de Student, sendo considerado  $P \leq 0,05$ .

### RESULTADOS

Após início da infusão, houve um aumento não significativo dos valores de cTnI (Tabela 1) a partir de M6 em ambos os grupos, com pico de concentração em 12 h, após término da infusão, com diferença em relação a M-24 somente no GMF, porém, retornando aos valores basais em T 24. Não houve diferenças entre grupos para a cTnI durante todo o estudo.

Após M4, ocorreu um aumento médio de 40% no  $Qs/Qt$  em relação ao basal no GMF (Tabela 2) e ainda valores maiores de  $Qs/Qt$  em relação ao GCM nas últimas 4 h de infusão. No GCM, durante as 24 h de infusão, o aumento médio do  $Qs/Qt$  foi 14%, e significativo apenas em M18 em relação ao basal. A partir de M16 ocorreu um aumento médio de 27% do ITVD (Tabela 2) no GMF em relação ao basal. No

**Tabela 1.** Média ± desvio padrão da concentração sérica de troponina I (cTnI) (ng/mL) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, cetamina e morfina (GCM) ou propofol, midazolam e fentanil (GMF) durante 24 h.

Momento	GCM	GMF
M-24	0,018 ± 0,031	0,009 ± 0,004
M6	0,032 ± 0,027	0,037 ± 0,045
M12	0,023 ± 0,022	0,037 ± 0,04
M24	0,020 ± 0,014	0,031 ± 0,027
T12	0,038 ± 0,021	0,060 ± 0,035A
T24	0,017 ± 0,008	0,029 ± 0,021

M-24, M6, M12, M24, T12 e T24 (24 h antes do experimento, 6, 12, 24 h após início da infusão, 12 e 24 h após fim da infusão respectivamente). Letras maiúsculas na mesma coluna, diferença com o M-24 (ANOVA-RM, seguido pelo teste de Bonferroni,  $P \leq 0,05$ ).

GCM, apesar de um leve aumento clínico (média de 11%) não foram observadas alterações significativas no ITVD em relação ao basal. Da mesma forma, um aumento do IRVP (Tabela 2) foi observado em diversos momentos no GMF em relação ao basal, e no GCM permanecendo próximos aos valores basais. O ITVE manteve-se estável durante todo o estudo, com valores médios  $\pm$  desvio padrão de  $37,8 \pm 3,1$  e  $38,5 \pm 3$  g/min/m<sup>2</sup> no GMF e GCM respectivamente.

Na avaliação do ECG, o ritmo cardíaco foi sinusal normal em ambos os grupos durante toda a avaliação, porém após, observou-se bradicardia sinusal durante todo o período de sedação prolongada com retorno ao ritmo sinusal normal após o término da infusão (M24).

Após o início da infusão, a FC (Tabela 3), apresentou uma diminuição média de 46% no GCM e 51% no GMF em comparação ao basal (M-24h). A duração da onda P, intervalo QRS (Tabela 3), as amplitudes das ondas P, T e complexo QRS e ainda, nivelamento do segmento ST (Tabela 4) não apresentaram alterações significativas em relação ao basal ou mesmo entre grupos durante o presente estudo. Os valores do intervalo

PR (Tabela 3) aumentaram em relação ao basal em M24 em ambos os grupos e com valores do GCM maiores que no GMF. O intervalo QT (Tabela 3), durante o período de infusão apresentou um aumento médio de 19% no GCM e 30% no GMF, porém retornando à normalidade em T24.

## DISCUSSÃO

Apesar do aumento da cTnI no GMF em T12, e do aumento clínico observado no GCM durante o estudo, as médias permaneceram dentro da faixa normal de 0,06 ng/mL [21] durante todo o período de estudo. O valor da cTnI comumente encontrado para cães hígidos é 0,03 ng/mL [10], porém, valores de 0,06 e 0,07 ng/mL [21,25] e até valores limites de 0,16 ng/mL [22] são citados como normais. Diferentes métodos de aferição detêm diferentes valores de referência [1], visto que a detecção limite pode variar entre estes métodos. Mesmo os kits comerciais dentro de uma mesma metodologia podem apresentar alteração de até 10%, no entanto, a acurácia entre aparelhos de análise de quimioluminescência já foi relatada [17].

**Tabela 2.** Valores médios  $\pm$  desvio padrão da formação de shunt intrapulmonar (Qs/Qt) (%), Índice de trabalho ventricular direito (ITVD) (g/min/m<sup>2</sup>) e Índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) (dinas/seg/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, cetamina e morfina (GCM) ou propofol, midazolam e fentanil (GMF).

Tempo	Qs/Qt		ITVD		IRVP	
	GCM	GMF	GCM	GMF	GCM	GMF
Basal	4,4 $\pm$ 1,8	4,4 $\pm$ 0,8	6,8 $\pm$ 1,7	6,8 $\pm$ 0,8	160,3 $\pm$ 39,3	162,6 $\pm$ 47,5
2 h	5,3 $\pm$ 1,3	6,2 $\pm$ 0,6	8,3 $\pm$ 2,8	7,9 $\pm$ 1,5	227,0 $\pm$ 71,3	272,7 $\pm$ 65,3A
4 h	5,6 $\pm$ 1,5	6,4 $\pm$ 0,7A	7,2 $\pm$ 1,8	8,8 $\pm$ 3,4	229,1 $\pm$ 62,1	247,9 $\pm$ 45,6A
6 h	5,3 $\pm$ 0,6	6,5 $\pm$ 1,4A	6,5 $\pm$ 1,5b	8,4 $\pm$ 1,4a	241,2 $\pm$ 51,0	309,1 $\pm$ 95,1A
8 h	5,5 $\pm$ 1,4	6,7 $\pm$ 0,9A	7,4 $\pm$ 1,6	8,6 $\pm$ 0,9	226,4 $\pm$ 40,2	228,7 $\pm$ 50,0
10 h	5,4 $\pm$ 1,5	5,8 $\pm$ 1,0	6,6 $\pm$ 1,5	7,9 $\pm$ 1,7	243,5 $\pm$ 69,6	228,7 $\pm$ 79,3
12 h	5,4 $\pm$ 0,4	7,5 $\pm$ 1,6A	7,6 $\pm$ 2,1	7,8 $\pm$ 1,4	237,8 $\pm$ 47,5	267,9 $\pm$ 38,7A
14 h	6,0 $\pm$ 1,4	6,2 $\pm$ 1,2	7,0 $\pm$ 0,9	8,2 $\pm$ 1,5	230,5 $\pm$ 60,6	268,1 $\pm$ 87,9A
16 h	5,2 $\pm$ 1,0	6,5 $\pm$ 1,3A	7,8 $\pm$ 1,0	9,5 $\pm$ 1,0 A	237,1 $\pm$ 59,2	238,5 $\pm$ 34,2
18 h	6,0 $\pm$ 2,1A	5,9 $\pm$ 1,0	8,2 $\pm$ 1,7	8,9 $\pm$ 2,3	243,5 $\pm$ 71,4	263,3 $\pm$ 71,5A
20 h	5,3 $\pm$ 0,9	6,6 $\pm$ 1,5A	7,9 $\pm$ 1,3	9,4 $\pm$ 1,0A	217,2 $\pm$ 70,0	234,8 $\pm$ 56,8
22 h	4,2 $\pm$ 1,1b	6,1 $\pm$ 1,5a	8,3 $\pm$ 2,6	10,4 $\pm$ 1,1A	240,0 $\pm$ 89,8	254,3 $\pm$ 53,2A
24 h	4,6 $\pm$ 1,1b	6,6 $\pm$ 1,4Aa	8,4 $\pm$ 2,3	9,4 $\pm$ 1,9A	207,4 $\pm$ 69,6	266,7 $\pm$ 63,1A

Basal, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 14 h, 16 h, 18 h, 20 h, 22 h e 24 h (tempos: basal, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 e 24 h após início da infusão, respectivamente). Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM seguido pelo teste de Bonferroni,  $P < 0,05$ ). Letras minúsculas diferentes na mesma linha, significam diferença entre grupos (Teste  $t$  de Student  $P < 0,05$ ).

No presente estudo mesmo no pico máximo, os valores da cTnI encontraram-se dentro da faixa fisiológica, desta forma, acredita-se que não ocorreu lesão e sim uma liberação da troponina I devido ao maior desafio hemodinâmico durante a sedação prolongada. Aumentos sutis na concentração da cTnI têm sido associados a lesões não isquêmicas subsequentes a hipóxia ou agressões hemodinâmicas, na qual ocorreu um desafio ao miocárdio, no entanto sem produção de lesão [17]. Estudos *in vitro* com cardiomiócitos de ratos [12] demonstram a liberação de moléculas intactas de troponina I devido à distensão mecânica, estimulada por proteínas integritas.

Em relação ao ITVD o aumento significativo médio de 27% nas últimas 8 h de infusão em relação ao momento basal no GMF sugere um aumento do consumo de oxigênio pelo coração, o que poderia ter levado a uma hipóxia momentânea. Em humanos [6], quadros de hipóxia seguidos da reoxigenação, devido ao mecanismo de isquemia-reperusão podem levar à formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) e lipoperoxidação da membrana celular com liberação da troponina I da fração citosólica. No entanto, no presente estudo não podemos afirmar se houve formação de ERO, pois estas não foram avaliadas. Outro fator importante, que pode ter contribuído para a elevação clínica dos níveis de troponina, foi a formação de um leve shunt Qs/Qt intrapulmonar, mais facilmente observado no GMF, e que pode ter levado a uma leve vasoconstrição hipóxica, observada pelo aumento do

IRVP, mais evidente no GMF, levando a um aumento do ITVD e conseqüente aumento do esforço cardíaco elevando o consumo de oxigênio pelo coração, promovendo liberação de troponina I.

Aumento nos valores da cTnI em cães submetidos à rotina de cateterização cardíaca, para monitoração hemodinâmica por longos períodos já foi relatado [24], principalmente pelo trauma ao miocárdio durante inserção do cateter. No presente estudo, a instrumentação ocorreu previamente ao início da infusão e o pico da cTnI ocorreu em 12 h após o término da infusão. Visto que a concentração circulante de troponina I é o balanço entre a liberação e a degradação por proteases séricas e o clearance renal, o aumento após lesão pela cateterização teria ocorrido em 8 a 12 h após injúria [24]. O retorno às concentrações basais ocorreu em 24 horas após o término da infusão, corroborando com a literatura, que sugere sua ocorrência em até 24h [24].

Em relação ao ECG, observou-se ritmo cardíaco sinusal em ambos os grupos durante todo o estudo, com ritmo normal predominante durante a avaliação basal e bradicardia sinusal durante a sedação prolongada em ambos os grupos. A FC basal se encontrava dentro dos valores normais para a espécie, em decúbito lateral e acordados [27], porém diminuiu ao longo do tempo avaliado, em ambos os grupos, levando à bradicardia. O sinergismo entre opioides e propofol pode ter auxiliado para a diminuição da FC no presente estudo, visto que os opioides induzem bradicardia, resultado da estimulação vagal, inibição simpática central e possível ação nos re-

**Tabela 3.** Médias  $\pm$  desvio padrão da Frequência cardíaca (batimentos por minuto), duração da onda P, intervalo PR, intervalo QRS e intervalo QT (em milissegundos), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, cetamina e morfina (GCM) ou propofol, midazolam e fentanil (GMF) durante 24 h.

Momento	Grupo	M-24	M6	M12	M24	T12	T24
FC	GCM	133 $\pm$ 28	68 $\pm$ 13A	77 $\pm$ 20A	71 $\pm$ 20A	128 $\pm$ 19	123 $\pm$ 16
	GMF	134 $\pm$ 23	65 $\pm$ 15A	64 $\pm$ 21A	69 $\pm$ 27A	114 $\pm$ 24	137 $\pm$ 13
Onda P	GCM	45 $\pm$ 4	50 $\pm$ 10	47 $\pm$ 4	50 $\pm$ 4	46 $\pm$ 9	39 $\pm$ 7
	GMF	47 $\pm$ 7	45 $\pm$ 3	53 $\pm$ 13	52 $\pm$ 3	45 $\pm$ 6	45 $\pm$ 5
Intervalo PR	GCM	105 $\pm$ 12	108 $\pm$ 5	110 $\pm$ 7	124 $\pm$ 11Aa	118 $\pm$ 13	104 $\pm$ 8
	GMF	99 $\pm$ 9	102 $\pm$ 9	106 $\pm$ 9	110 $\pm$ 8Ab	103 $\pm$ 19	98 $\pm$ 6
Intervalo QRS	GCM	49 $\pm$ 6	50 $\pm$ 7	52 $\pm$ 5	53 $\pm$ 5	53 $\pm$ 15	53 $\pm$ 28
	GMF	58 $\pm$ 10	55 $\pm$ 13	56 $\pm$ 11	54 $\pm$ 09	56 $\pm$ 10	56 $\pm$ 9
Intervalo QT	GCM	204 $\pm$ 19	237 $\pm$ 9A	245 $\pm$ 20A	249 $\pm$ 15A	217 $\pm$ 28	223 $\pm$ 31
	GMF	192 $\pm$ 11	248 $\pm$ 18A	257 $\pm$ 29A	262 $\pm$ 24A	234 $\pm$ 24A	204 $\pm$ 11

Momentos de avaliação: M-24, M6, M12, M24, T12 e T24 (basal, 6, 12, 24 h de infusão, 12 e 24 h após término da infusão). Letras maiúsculas na mesma linha, diferença com o M-24 (ANOVA-RM) seguido pelo teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ). Letras minúsculas diferentes na mesma coluna, diferença entre grupos, Teste  $t$  ( $P < 0,05$ ).

**Tabela 4.** Médias  $\pm$  desvio padrão da amplitude da onda P, onda T, complexo QRS, e segmento ST em milivolts (mV), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, cetamina e morfina (GCM) ou propofol, midazolam e fentanil (GMF) durante 24 h.

Momento	Grupo	M-24	M6	M12	M24	T12	T24
P amplitude	GCM	0,237 $\pm$ 0,06	0,206 $\pm$ 0,04	0,210 $\pm$ 0,04	0,212 $\pm$ 0,04	0,235 $\pm$ 0,06	0,224 $\pm$ 0,05
	GMF	0,232 $\pm$ 0,029	0,192 $\pm$ 0,057	0,211 $\pm$ 0,030	0,0210 $\pm$ 0,049	0,240 $\pm$ 0,039	0,256 $\pm$ 0,097
QRS amplitude	GCM	1,09 $\pm$ 0,16	1,05 $\pm$ 0,25	1,03 $\pm$ 0,19	1,14 $\pm$ 0,32	1,33 $\pm$ 0,29	1,3 $\pm$ 0,32
	GMF	1,04 $\pm$ 0,23	0,91 $\pm$ 0,34	0,99 $\pm$ 0,16	0,98 $\pm$ 0,24	1,05 $\pm$ 0,26	1,03 $\pm$ 0,24
T amplitude	GCM	0,38 $\pm$ 0,15	0,47 $\pm$ 0,10	0,46 $\pm$ 0,12	0,35 $\pm$ 0,06	0,32 $\pm$ 0,16	0,36 $\pm$ 0,09
	GMF	0,38 $\pm$ 0,10	0,43 $\pm$ 0,16	0,48 $\pm$ 0,19	0,42 $\pm$ 0,13	0,33 $\pm$ 0,11	0,45 $\pm$ 0,12
Segmento ST	GCM	0,08 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,03	0,10 $\pm$ 0,04	0,09 $\pm$ 0,04	0,10 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,01
	GMF	0,09 $\pm$ 0,03	0,07 $\pm$ 0,02	0,07 $\pm$ 0,03	0,09 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,02

Momentos de avaliação: M-24, M6, M12, M24, T12 e T24 (basal, 6, 12, 24 h de infusão, 12 e 24 h após término da infusão). Letras maiúsculas na mesma linha, diferença com o M-24 (ANOVA-RM) seguido pelo teste de Bonferroni ( $P \leq 0,05$ ). Letras minúsculas diferentes na mesma coluna, diferença entre grupos, Teste  $t$  ( $P \leq 0,05$ ).

ceptores cardíacos [8] e o propofol devido ao efeito inibitório sobre o sistema nervoso simpático [29]. Os valores de FC para ambos os grupos permaneceram próximos aos valores descritos por Ethier *et al.* [7], que também observaram leve bradicardia em protocolos de sedação a longo termo, possivelmente devido à associação de fármacos. Devido ao ritmo circadiano, comumente ocorrem flutuações na FC durante o dia [18], porém sedativos e anestésicos, aparentam desfazer o ciclo circadiano [5].

A duração da onda P permaneceu dentro dos valores aceitáveis para a espécie, de aproximadamente 45 ms [11]. Apesar de ser considerada constante em cães hípidos, os valores de onda P devem ser avaliados com cuidado, pois detém baixa sensibilidade diagnóstica do aumento atrial comparado ao ecocardiograma [23]. Os maiores valores do intervalo PR em ambos os grupos podem ser decorrentes da diminuição da frequência cardíaca. Soloviev *et al.* [26] observaram relação inversa entre o intervalo PR e a FC, o que poderia explicar o aumento do intervalo PR durante a infusão. Este parâmetro não demonstra maiores repercussões, visto que em ambos os grupos as médias permaneceram dentro dos valores aceitáveis para a espécie (102 - 156 ms) em todos os momentos avaliados [27]. Não foi observada relação entre FC e complexo QRS, nos momentos de bradicardia durante a sedação, corroborando com os dados obtidos por Hanton & Rabemampianina [11] em Beagles acordados, e estes permanecendo dentro dos valores aceitos para a espécie [27].

O aumento do intervalo QT em relação ao basal, permaneceu levemente acima dos valores médios para a espécie, de 241 ms [28], entretanto retornando aos valores basais em T24. Vários fatores são associados com a síndrome do QT longo em humanos, como hipocalemia, hipomagnesemia ou ainda bradicardia [20]. Esta última, também descrita em medicina veterinária [11], é comumente relacionada com a duração do QT em análises eletrocardiográficas em cães [2]. Kleinsasser *et al.* [14] sugeriram que o propofol em infusão (6 mg/kg/h) promoveu diminuição de seu intervalo em humanos, porém, no presente estudo foi observado aumento do intervalo QT, possivelmente pela diminuição da FC, visto que com a normalização da FC em T24, os valores de QT retornaram à normalidade.

Não foram observadas diferenças na amplitude da onda P, R e T as quais permaneceram dentro dos valores aceitos para a espécie [19,28], bem como, não foi observado desnível de segmento ST, o qual poderia indicar hipóxia ou isquemia do miocárdio [30]. Aumento da onda T sugestivos de hipóxia do miocárdio, já foram descritos após uma hora de infusão de propofol e cetamina em altas doses (0,4 mg/kg/min e 200  $\mu$ g/kg/min) [3]. No presente estudo, durante a avaliação do ECG, não foram observadas alterações sugestivas de hipóxia do miocárdio, o que leva a sugerir, que infusões com doses reduzidas de cetamina (10  $\mu$ g/kg/min), não promovem hipóxia do miocárdio, corroborando com

os resultados obtidos pela avaliação da cTnI. Deve-se salientar que o presente estudo foi realizado em animais hígidos, porém, em animais com doenças cardíacas, ajustes de doses e monitoração rigorosa podem ser necessários.

### CONCLUSÕES

Ambos os protocolos de sedação prolongada promoveram diminuição na frequência cardíaca, com aumento dos intervalos PR e QT, porém sem alterações marcantes. Ambos os tratamentos mantiveram os níveis de troponina I cardíaca dentro dos limites fisiológicos para cães podendo ser utilizados com segurança em cães hígidos, pois não produziram desnivelamento do segmento ST e/ou hipóxia/isquemia do miocárdio.

### MANUFACTURERS

- <sup>1</sup>Philips® Healthcare. Amsterdam, Netherlands.
- <sup>2</sup>Tecnologia Eletrônica Brasileira. São Paulo, SP, Brazil.
- <sup>3</sup>Hermle Labortechnik. Wehingen, Germany.
- <sup>4</sup>Beckman Coulter Inc. Brea, CA, USA.
- <sup>5</sup>General Electric, Healthcare. Buckinghamshire, UK.
- <sup>6</sup>Edwards Lifesciences. Irvine, CA, USA.
- <sup>7</sup>Samtronic Indústria e Comércio Ltda. São Paulo, SP, Brazil
- <sup>8</sup>Systat Software Inc. San Jose, CA, USA.

**Acknowledgments.** Ao CNPq pelo auxílio financeiro concedido, processo nº 475241/2013-4.

**Ethical approval.** O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC - CAV) (1.43.13).

**Declaration of interest.** The authors report no conflicts of interest.

### REFERENCES

- 1 Adin D., Milner R.J., Berger K.D., Engel C. & Salute M. 2005.** Cardiac troponin I concentrations in normal dogs and cats using a bedside analyzer. *Journal of Veterinary Cardiology*. 7(1): 27-32.
- 2 Agudelo C.F., Scheer P. & Tomendalova J. 2011.** How to approach the QT interval in dogs state of the heart: a review. *Veterinarni Medicina*. 56(1): 14-21.
- 3 Almeida R.M., Silva C.E.V., Zimmermann M. & Maguilnik S. 2008.** Propofol-cetamina racêmica e propofol-cetamina levógiara em cadelas: parâmetros eletrocardiográficos e outras variáveis fisiológicas. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 60(6): 1432-1438.
- 4 Boudreau A.E., Bersenas A.M., Kerr C.L., Holowaychuk M.K. & Johnson R.J. 2012.** A comparison of 3 anesthetic protocols for 24 hours of mechanical ventilation in cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 22(2): 239-252.
- 5 Brainard J., Gobel M., Bartels K., Scott B., Koeppen M. & Eckle T. 2015.** Circadian Rhythms in Anesthesia and Critical Care Medicine: Potential importance of circadian disruptions. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 19(1): 49-60.
- 6 Caputo M., Mokhtari A., Rogers C.A., Panayiotou N., Chen Q., Ghorbel M.T., Angelini G.D. & Parry A.J. 2009.** The effects of normoxic versus hyperoxic cardiopulmonary bypass on oxidative stress and inflammatory response in cyanotic pediatric patients undergoing open cardiac surgery: A randomized controlled trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 138(1): 206-214.
- 7 Ethier M.R., Mathews K.A., Valverde A., Kerr C., Bersenas A.M., Nykamp S.G. & Davis C. 2008.** Evaluation of the efficacy and safety for use of two sedation and analgesia protocols to facilitate assisted ventilation of healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 69(10): 1351-1359.
- 8 Grimm K.A., Tranquilli W.J., Gross D.R., Sisson D.D., Bulmer B.J., Benson G.J., Greene S.A. & Martin-Jimenez T. 2005.** Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. *American Journal of Veterinary Research*. 66(7): 1222-1226.
- 9 Hagman R., Lagerstedt N.S., Fransson B.A., Bergström A. & Häggström J. 2007.** Cardiac troponin I levels in canine piometra. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 49(6): 1-8.
- 10 Hamacher L., Dörfelt R., Müller M. & Wess G. 2015.** Serum Cardiac Troponin I Concentrations in Dogs with Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 29(1): 164-170.
- 11 Hanton G. & Rabemampianina Y. 2006.** The electrocardiogram of the Beagle dog: reference values and effect of sex, genetic strain, body position and heart rate. *Laboratory Animals*. 40(2): 123-136.
- 12 Hessel M.H.M., Atsma D.E., Van Der Valk E.J.M., Bax W.H., Schalijs M.J. & Van Der Laarse A. 2008.** Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Archiv*. 455(6): 979-986.

- 13 Hopper K., Haskins S.C., Kass P.H., Rezende M.L. & Aldrich J. 2007. Indications, management, and outcome of long-term positive-pressure ventilation in dogs and cats: 148 cases (1990-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 230(1): 64-75.
- 14 Kleinsasser A., Kuenszberg E., Loeckinger A., Keller C., Hoermann C., Lindner K.H. & Puehringer F. 2000. Sevoflurane, but not Propofol, Significantly Prolongs the Q-T Interval. *Anesthesia and Analgesia*. 90(1): 25-27.
- 15 Lee J.A., Drobatz K.J., Koch W. & King L. G. 2005. Indications for and outcome of positive - pressure ventilation in cats: 53 cases (1993 - 2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 226(6): 924-931.
- 16 Linklater A.K.J., Lichtenberger M.K., Thamm D.H., Tilley L. & Kirby R. 2007. Serum concentrations of cardiac troponina I and cardiac troponina T in dogs with class IV congestive heart failure due to mitral valve disease. *Journal of Veterinary Emergence and Critical Care*. 17(3): 243-249.
- 17 Martins C.S. 2009. Estrutura, Fisiopatologia e Importância Clínica para Além da Isquemia Miocárdica. *Arquivos de Medicina*. 23(6): 221-240.
- 18 Oleskovicz N., Duque J.C., Guirro E.C.P., Farias A. & Valadão C.A.A. 2007. Avaliação através de biotelemetria das flutuações diárias da pressão arterial e frequência cardíaca em cães da raça beagle. *Ars Veterinária*. 23(3): 134-140.
- 19 Oliveira L.S., Santos R.R.B., Melo M.B., Laranjeira D.F. & Barrouin-Melo S.M. 2013. Eletrocardiografia computadorizada em cães: Estudo comparativo. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 33(7): 949-953.
- 20 Oliveira Junior N.A., Andréa E.M., Maciel W.A., Siqueira L.R., Atié J. & Cosenza R. 2004. O Eletrocardiograma e a Síndrome de QT Longo. *Revista Brasileira de Cardiologia*. 17(3): 177-182.
- 21 Oyama M.A. & Solter P.F. 2004. Validation of an immunoassay for measurement of canine cardiac troponin-I. *Journal of Veterinary Cardiology*. 6(2): 17-24.
- 22 Santos A.L.F., Larsson M.H.M.A., Pereira G.G., Santos M.M. & Gutierrez V.C.R. 2011. Dosagem sérica de troponina I em cães com desnível do segmento ST utilizando quimioluminescência. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 63(6): 1330-1336.
- 23 Savarino P., Borgarelli M., Tarducci A., Crosara S., Bello N.M. & Margiocco M.L. 2012. Diagnostic performance of P wave duration in the identification of left atrial enlargement in dogs. *The Journal of Small Animal Practice*. 53(5): 267-272.
- 24 Shih A.C., Maisenbacher H.W., Barreirinha A., Adin D.B., Schmidt M.K., Prosek R. & Estrada A.H. 2009. Effect of routine cardiovascular catheterization on cardiac troponin I concentration in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*. 11(1): 87-92.
- 25 Sleeper M.M., Clifford C.A. & Laster L.L. 2001. Cardiac troponin I in the normal dog and cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 15(5): 501-503.
- 26 Soloviev M.V., Hamlin R.L., Shellhammer L.J., Barrett R.M., Wally R.A., Birchmeier P.A. & Schaefer G.J. 2006. Variations in Hemodynamic Parameters and ECG in Healthy, Conscious, Freely Moving Telemetrized Beagle Dogs. *Cardiovascular Toxicology*. 6(1): 51-62.
- 27 Stern J.A., Hinchcliff K.W. & Constable P.D. 2013. Effect of body position on electrocardiographic recordings in dogs. *Australian Veterinary Journal*. 91(7): 281-286.
- 28 Tilley L.P. & Smith Junior F.W.K. 2008. Electrocardiography. In: Oyama, M. A., Sleeper M.M., Smith F.W.K. & Tilley Junior L.P. (Eds). *Manual of canine and feline cardiology*. 4th edn. Saint Louis: Saunders Elsevier, pp.49-77.
- 29 Vieira F.A.F., Luna S.P.L. & Cassu R.N. 2013. Propofol ou propofol/cetamina na anestesia por infusão contínua intravenosa em cães. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*. 35(2): 197-204.
- 30 Yan X.G. & Antezolevich C. 1999. Cellular Basis for the Brugada Syndrome and Other Mechanisms of Arrhythmogenesis Associated With ST-Segment Elevation. *Circulation*. 100(15): 1660-1666.