

AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA EM CÃES SAUDÁVEIS SEDADOS COM MIDAZOLAM ASSOCIADO À OPIOIDES – RESULTADOS PARCIAIS

¹AFONSO, C.A.; ¹POSSIDONIO, G.; ¹FERREIRA, M.A.; ¹FLORIANO, B.P.; ¹MARQUES, M.G.

¹Departamento de Medicina Veterinária – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos

RESUMO

Devido às características comportamentais de alguns cães, faz-se necessária a utilização da contenção química para que seja possível realizar o exame eletrocardiográfico. Dentre os fármacos mais empregados nessas circunstâncias estão a associação dos opioides e benzodiazepínicos, já que proporcionam sedação adequada e são considerados seguros sob o ponto de vista cardiovascular. Porém, na literatura há poucas informações dos efeitos destes protocolos nas variáveis eletrocardiográficas. Sendo assim, o objetivo do presente estudo é avaliar os efeitos das combinações de midazolam e morfina ou butorfanol nos parâmetros eletrocardiográficos de cães saudáveis. Até o momento, foram utilizados 12 cães alocados em dois grupos de 6 animais que receberam protocolo de sedação pela associação do midazolam (0,3 mg/kg) a um opioide por via intramuscular, como segue: morfina (0,3 mg/kg) (T_{MM}) ou butorfanol (0,2 mg/kg) (T_{MB}). Os exames foram realizados antes da sedação e 20 minutos após a administração dos protocolos sedativos. Em ambos os tratamentos não foi observada nenhuma alteração do ritmo. No T_{MM} houve aumento da duração da onda P e do intervalo PR com relação ao M_B . Com relação à onda T, apenas um animal do T_{MM} apresentou mudança de polaridade, sendo que no M_B era positiva e no M_{20} tornou-se bifásica. Os demais parâmetros eletrocardiográficos não apresentaram diferença entre os momentos e tratamentos. Portanto, os resultados parciais inferem que a sedação com associação de midazolam e morfina ou midazolam e butorfanol, não alteram de maneira clinicamente relevante os parâmetros eletrocardiográficos de cães hígidos.

Palavras-chaves: *Sedação. Morfina. Butorfanol. Benzodiazepínicos. Eletrocardiograma. Canino.*

ABSTRACT

Accepting the behavioral characteristics of some dogs makes the use of chemical containment necessary to perform the electrocardiographic examination. Among the drugs most commonly used in these circumstances are associated with the combination of opioids and benzodiazepines, which already provide adequate sedation and are safe for cardiovascular purposes. However, there is little information in the literature about the effects of these protocols on electrocardiographic variables. Thus, the aim of the present study is to evaluate the effects of midazolam and morphine or butorphanol combinations on the electrocardiographic parameters of healthy dogs. To date, 12 dogs were allocated to two groups of 6 animals that received sedation protocol by the combination of midazolam (0,3mg/kg) and an intramuscular opioid were used as follows: morphine (0.3mg/kg) (T_{MM}), butorphanol (0,2mg/kg) (T_{MB}). Examinations were performed before sedation and 20 minutes after administration of sedative protocols. In both procedures no change in rhythm was observed. In T_{MM} there was an increase in P wave duration and PR interval in relation to M_B . Regarding the T wave, only one animal from the T_{MM} presented polarity change, and the M_B positive era and M_{20} became biphasic. Neither animal in either follow-up shows wave. The fourth wave R in MB and M20. There was no ST segment infrastructure or supply at any of the procedures and times required. The other electrocardiographic parameters showed, there was no difference between the moments and the procedures. Therefore, the partial results infer that sedation with the combination of midazolam and morphine or midazolam and butorphanol does not alter the electrocardiographs parameters of healthy dogs.

Keywords: *Sedation. Morphine. Butorphanol. Benzodiazepines. Electrocardiogram. Canine.*

INTRODUÇÃO

O eletrocardiograma (ECG) é um dos exames subsidiário mais empregado na rotina da cardiologia veterinária, pois permite a avaliação da condução elétrica cardíaca. Por meio dele é possível identificar a origem, o tipo e a severidade das principais arritmias. Devido a suas características não invasivas não há estímulo doloroso ao paciente, permitindo sua execução sem grandes dificuldades na maioria dos animais. Entretanto, devido às características comportamentais, alguns cães não permitem a aquisição de traçados eletrocardiográficos adequados impossibilitando a realização do exame.

Neste contexto, os tranquilizantes e sedativos são frequentemente empregados na cardiologia veterinária, com o objetivo de fornecer melhores condições para realização dos exames complementares em animais pouco colaborativos (STEPIEN, 1995). Por meio da contenção química, o exame é passível de ser executado, contribuindo para diagnósticos mais precisos. Entretanto, além das propriedades ansiolíticas, os fármacos utilizados devem conferir estabilidade cardiovascular e interferir minimamente nas variáveis eletrocardiográficas. Para que a sedação seja efetiva, normalmente associam-se fármacos com propriedades e mecanismos de ação distintos. Dentre estas, os benzodiazepínicos associados aos opioides mostram-se como uma opção viável.

O midazolam pertencente à classe dos benzodiazepínicos é muito empregado nas sedações devido aos seus efeitos ansiolíticos, miorelaxantes e por conferir segurança cardiovascular (HALL; CLARKE, 1991). Estudos mostram que o midazolam não altera a frequência cardíaca e que, além disso, pode melhorar o débito cardíaco em cardiopatas (CORTOPASSI; FANTONI, 2010; REVES et al., 1979). Capriglione et al (2013) realizou estudo em primatas não humanos e constatou que a administração intramuscular de midazolam proporcionou leve sedação e relaxamento muscular, sem resultar em arritmias nos traçados eletrocardiográficos, conservando também a frequência cardíaca.

De acordo com Hall e Clarke (1991), na espécie canina, quando o midazolam é administrado isoladamente, os animais podem apresentar excitação, sendo indicada sua associação com outros fármacos tranquilizantes, como os opioides. Dentre a classe de opioides, a morfina é um dos mais empregados na rotina de pequenos animais. Devido ao seu potencial analgésico, ansiolítico e sedação moderada. Atua no receptor mu (μ), pode manifestar efeitos adversos que

são euforia, disforia e alucinações, além de depressão respiratória e supressão do reflexo da tosse. Apesar dos mínimos efeitos cardiovasculares, pode provocar à bradicardia e hipotensão. Náuseas e vômitos são efeitos colaterais de maior ocorrência, bem como miose (YAMAZAKI et al., 2011).

O butorfanol é outro opioide de grande relevância na medicina veterinária. Trata-se de um derivado sintético da morfina, entretanto com propriedade agonista de receptores kappa (κ) e antagonista de receptores mi (μ). De acordo com Houghton et al. (1991) o butorfanol é considerado seguro para o sistema cardiovascular, já que em seu estudo, não foram observadas alterações na pressão arterial média e na frequência cardíaca em cães. Outro estudo realizado por Santos et al (2006) avaliou a FC por meio de eletrocardiografia, em 20 cães pré-tratados com levopromazina e submetidos a um *bolus* de butorfanol. Os animais apresentaram bradicardia discreta podendo ser justificado através dos efeitos adrenolíticos da levomepromazina e do aumento da atividade vagal do butorfanol.

De forma geral, os fármacos da classe dos opioides possibilitam equilíbrio dos parâmetros cardiovasculares. Entretanto, por alterar os níveis de catecolaminas e histamina, podem ocorrer algumas alterações na condução e atividade elétrica cardíaca (MAIANTE, 2007).

Objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da sedação com midazolam associado aos opioides morfina ou butorfanol nas variáveis eletrocardiográficas de cães saudáveis. Parte-se da hipótese que estes fármacos não produzirão alterações relevantes nas variáveis eletrocardiográficas.

MATERIAL E MÉTODOS

Até o momento, foram selecionados 12 animais da rotina do hospital veterinário Roque Quagliato, os quais foram divididos em dois grupos de 6 animais. Quaisquer alterações hematológicas detectadas em hemograma completo ou alterações eletrocardiográficas identificadas no exame basal, foram considerados critérios de exclusão. A escolha dos protocolos utilizados foi realizada por meio de sorteio. Os animais foram submetidos a associação de midazolam (0,3 mg/kg) a um opioide por via intramuscular, como segue: morfina (0,3 mg/kg) (T_{MM}), butorfanol (0,2 mg/kg) (T_{MB}).

Os exames foram realizados por meio do equipamento eletrocardiográfico computadorizado (ECG PC Veterinário TEB® – Tecnologia Eletrônica Brasileira

Ltda), contendo as 6 derivações de membros: bipolares DI, DII e DIII; unipolares aVR, aVL e aVF. Para avaliação das variáveis eletrocardiográficas foi considerada apenas a derivação DII, realizada na velocidade de 25 mm/s e sensibilidade ajustada para 1 cm = 1 mV.

O eletrocardiograma foi realizado antes da sedação e 20 minutos após a administração dos protocolos sedativos, de acordo com cada grupo experimental. Os animais foram contidos em decúbito lateral direito para fixação dos eletrodos tipo “jacaré” nos membros torácicos na articulação úmero-radio-ulnar e nos membros pélvicos em articulação fêmoro-tibio-patelar, sendo umedecidos com álcool 70%.

Em cada momento o exame foi executado por um período de três minutos, observando-se o ritmo, a frequência cardíaca (FC), as durações da onda P, do complexo QRS, do intervalo PR e do intervalo QT, as amplitudes da onda P, da onda R e da onda T, além do desnivelamento do segmento ST.

Todas as variáveis apresentaram distribuição normal segundo o teste de Shapiro wilk. A comparação entre momentos foi realizada por meio do teste t pareado, já entre grupos utilizou-se o teste t não pareado. Todas as análises foram realizadas sob 5% de significância utilizando o software GraphPad Prism 6.01 (GRAPHPAD, 2012).

RESULTADOS PARCIAIS

Em ambos os tratamentos não foi observada nenhuma alteração do ritmo, sendo que todos os animais apresentaram ritmo sinusal no momento basal e 20 minutos após a sedação. No T_{MM} houve aumento da duração da onda P e do intervalo PR no M_{20} comparado ao M_B . Houve aumento da amplitude da onda P no T_{MB} no M_B quando comparado ao T_{MM} . Com relação à onda T, apenas um animal do T_{MM} apresentou mudança de polaridade, sendo que no M_B era positiva e no M_{20} tornou-se bifásica. Para os demais parâmetros eletrocardiográficos, não houve diferença entre os momentos e tratamentos avaliados (Tabela 1).

Tabela 1- Média \pm desvio padrão das variáveis eletrocardiográficas obtidas de 12 cães submetidos ao tratamento midazolam/morfina (T_{MM}) e midazolam/butorfanol (T_{MB}) no momento basal (M_B) e 20 minutos (M_{20}) após sedação.

Variável	Tratamento	Momento	
		M_B	M_{20}
Onda P (ms)	T_{MM}	36 \pm 4	39 \pm 5*
	T_{MB}	39 \pm 5	39 \pm 4
Onda P (mV)	T_{MM}	0,23 \pm 0,04	0,21 \pm 0,07
	T_{MB}	0,18 \pm 0,03 [†]	0,21 \pm 0,05
Intervalo PR (ms)	T_{MM}	79 \pm 11	83 \pm 9*
	T_{MB}	72 \pm 17	75 \pm 14
Complexo QRS (ms)	T_{MM}	53 \pm 3	52 \pm 4
	T_{MB}	56 \pm 9	56 \pm 8
Intervalo QT (ms)	T_{MM}	195 \pm 12	205 \pm 20
	T_{MB}	194 \pm 12	204 \pm 11
Onda R (mV)	T_{MM}	1,03 \pm 0,44	1,14 \pm 0,45
	T_{MB}	1,35 \pm 0,44	1,33 \pm 0,41
FC _{min.} (bpm)	T_{MM}	116 \pm 17	95 \pm 20
	T_{MB}	113 \pm 24	99 \pm 26
FC _{máx.} (bpm)	T_{MM}	152 \pm 18	123 \pm 30
	T_{MB}	153 \pm 16	146 \pm 24

*Valores diferem entre momentos segundo teste t pareado ($P < 0,05$)

[†]Valores diferem entre grupos segundo teste t não pareado ($P < 0,05$)

DISCUSSÃO

Mediante a literatura consultada, esse estudo é pioneiro na avaliação eletrocardiográfica de cães saudáveis sedados com a associação do midazolam a morfina ou ao butorfanol. Embora sejam parciais, os resultados encontrados mostram que a utilização desses protocolos de sedação, não influencia nos parâmetros eletrocardiográficos de cães. Tais informações são de grande importância e de aplicação prática para o ramo da cardiologia veterinária. Muitos animais devido ao seu comportamento, não permitem a realização do eletrocardiograma, sendo necessária a utilização de protocolos sedativos que não produzam alterações relevantes no exame.

Com base nos resultados obtidos não houve alteração no ritmo cardíaco e na frequência cardíaca (FC). Estes resultados são semelhantes aos encontrados por Belmonte et al (2013) o qual não observou alterações de ritmo e dos parâmetros eletrocardiográficos de 16 cães saudáveis pré-tratados com levomepromazina (0,5mg/kg), anestesiados com isoflurano e submetidos a infusão de morfina associada a lidocaína e cetamina.

Embora a duração da onda P e do intervalo PR no T_{MM} tenha sido estatisticamente maior no M₂₀ comparado ao M_B, esses resultados não possuem relevância clínica, já que a variação foi menor que 10% entre as medidas, algo esperado quando se realiza aferições consecutivas. Do mesmo modo, a redução da amplitude da onda P (mV) apresentando no T_{MB} não possui relevância clínica, já que a variação também foi menor do que 10%. Esses resultados já foram anteriormente descritos por outros autores (SANTOS ET AL., 2003; GREENE ET AL., 1990) em que o butorfanol não provocou alterações na condução elétrica atrial, mesmo tendo efeito cronotrópico negativo sobre o miocárdio.

CONCLUSÃO

Portanto, os resultados parciais inferem que a sedação com associação de midazolam e morfina ou midazolam e butorfanol, não alteram de maneira clinicamente relevante os parâmetros eletrocardiográficos de cães hípidos.

REFERÊNCIAS

- BELMONTE, E.A. et al. Continuous infusion of morphine or fentanyl, associated to lidocaine and ketamine, in isoflurane-anesthetized dogs. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.65, n.4, p.1075-1083, 2013.
- BOTELHO, A.F.M. et al. Retrospective study of pre-anesthetic eletrocardiograma examination of 700 dogs conducted at the Veterinary Hospital of UFMG (2013-2014). Rio de Janeiro **Pesq. Vet. Bras.** v.36 n.2, 2016
- CAPRIGLIONE, L.G.A. et al. Electrocardiographic assessment of capuchin monkeys (*Sapajus apella*) under chemical contention with midazolam and propofol. **Ciê. Agrá.**, Londrina, v. 34, n. 6, p. 3801-3810, 2013.
- CORTOPASSI, S. R.; FANTONI, D. T. **Medicações pré-anestésicas**. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. (Org.). Anestesia em cães e gatos. 2. ed. São Paulo: Roca. p. 217-227, 2010.
- GREENE, S. A.; HARTSFIELD, S. M.; TYNER, C. L. Cardiovascular effects of butorphanol in halothane-anesthetized dogs. **Amer. Jour. of Vet. Res.** Chicago, v. 51, n. 8, p. 406-4011, 1990.
- HALL, L.W.; CLARKE, K.W. **Veterinary anaesthesia**. 9.ed. London, Bailliere Tindall, 1991.
- HOUGHTON, K.J. et al. Dose-response of intravenous butorphanol to increase visceral noceptive threshold in dogs. **Soc. Exp. Biol. Med.**, v.197, p.290-296, 1991.

MAIANTE, A.A. **Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da metadona em cães: Estudo comparativo com a morfina.** Tese de Mestrado. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Campus de Botucatu, Botucatu-SP, 2007.

PRIANO, L.L.; VATNER, S.F. Morphine effects on cardiac output and regional blood flow distribution in conscious dogs. **Anesth.**, v.55, p.236- 243, 1981.

REVES, J.; SAMUELSON, P.; LEWIS, S. Midazolam maleate induction in patients with ischemic heart disease: haemodynamic observations. **Can. Jour. Anaesth.**,v. 26, p. 406, 1979.

SANTOS, P.S.P.; NUNES, N.; REZENDE, M.L.; SOUZA, A.P.; NISHIMORI, C.T.; PAULA, D.P.; OKAMURA, M. Cardiopulmonary effects of butorphanol in dogs treated with levomepromazine. **Ciê. Rur.**, Santa Maria, v.36, n.5, p.1429-1435, 2006.

STEPIEN, R.L. **Sedation for cardiovascular procedures.** In: Bonagura JD, ed. Kirk's current veterinary therapy XII. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995;773-780.

TYLLEY, L. P. **Essential of canine and feline electrocardiography.** 3 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, p. 470, 1992.

VASKO, M.D. et al. Mechanisms of action of morphine in the treatment of experimental pulmonary edema. **Amer. Jour. Cardiol.**, v.18, p.876-883, 1966.

WOLF, R.; CAMACHO, A. A.; SOUZA, R. C. A. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Rev. Bras. de Med. Vet. e Zoo.** v. 52, n. 6, p. 610-615, 2000.

YAMAZAKI, M.S. et al. Analgesia e anestesia em procedimentos ortopédicos de pequenos animais. **Vet. Notic.**, Uberaba, v.17. n.2, p. 77-89, 2011.