

Alterações eletrocardiográficas em cães pré-medicados com levomepromazina e submetidos à anestesia por propofol e sevoflurano

[*Electrocardiographic changes in dogs under propofol-sevoflurane anesthesia after pre-medication with levomepromazine*]

A.L. Selmi^I; P.S.P. Santos^{II}; M.L. Rezende^{II}; N. Nunes^{II}; C. McManus^I; G.M. Mendes^I

^IFaculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro ICC Sul, Asa Norte

^{II}Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP, Campus de Jaboticabal

[Endereço para correspondência](#)

RESUMO

Avaliaram-se as variáveis eletrocardiográficas em cães submetidos à anestesia pelo sevoflurano. Foram empregados 16 cães clinicamente saudáveis, adultos, machos ou fêmeas, com peso médio de $15 \pm 3,5$ kg. Administrou-se levomepromazina (1,0 mg/kg) seguida pela administração de propofol (5,0 mg/kg), ambos pela via endovenosa. Os animais foram intubados e submetidos à anestesia inalatória com sevoflurano diluído em oxigênio, através de circuito semi-fechado na concentração de 3,5V%. As aferições das frequências cardíaca e respiratória, oximetria, capnometria, pressões arteriais sistólica, diastólica e média e das variáveis eletrocardiográficas foram realizadas imediatamente antes da administração da levomepromazina, 15 minutos após e imediatamente antes da administração do propofol, após 15 minutos da administração do agente inalatório e consecutivamente a cada 20 minutos. Após administração de levomepromazina, propofol e sevoflurano observou-se decréscimo das pressões arteriais sistólica e média. A levomepromazina ocasionou prolongamento do intervalo QT. O sevoflurano promoveu prolongamento da onda P e aumento de sua amplitude aos

70 e 130 minutos de anestesia, respectivamente, além de prolongamento do intervalo QT. Concluiu-se que a anestesia por sevoflurano, nas condições deste experimento, promoveu prolongamento do intervalo QT, sem no entanto incorrer em arritmias.

Palavras-chave: Cão, eletrocardiografia, sevoflurano

ABSTRACT

The electrocardiographic changes were evaluated in 16 clinically healthy adult dogs, males and females, under sevoflurane anesthesia, with a mean body weight of 15 ± 3.5 kg. Levomepromazine (1.0 mg/kg) was administered intravenously, followed by induction with propofol (5.0 mg/kg). Dogs were then intubated and sevoflurane diluted in oxygen was administered using a semi-closed circuit, at a final concentration of 3.5V%. Heart and respiratory rates, pulse oximetry, capnometry, systolic, diastolic and mean arterial pressures and electrocardiographic variables were determined immediately before levomepromazine administration, 15 minutes later and immediately before induction with propofol, 15 minutes after administration of sevoflurane and thereafter every 20 minutes. After levomepromazine and sevoflurane administration there was a decrease in both systolic and mean arterial pressures. Levomepromazine caused a QT interval prolongation. Sevoflurane caused prolongation and increase in amplitude of the P wave at 70 and 130 minutes, respectively, as well as a prolongation of the QT interval. It is concluded that sevoflurane anesthesia, as done herein, caused a prolonged QT interval, with no detectable arrhythmias.

Keywords: Dog, electrocardiography, sevoflurane

INTRODUÇÃO

O sevoflurano é um agente halogenado de introdução relativamente recente na prática anestésica. Devido à sua pequena absorção alveolar e baixa solubilidade sanguínea, proporciona indução anestésica rápida e tranqüila, além de preciso controle da profundidade anestésica (Mutoh et al., 1997), sendo portanto um fármaco de grande importância na anesthesiologia humana e veterinária (Steffey, 1992).

Como os demais agentes halogenados, o sevoflurano deprime a função respiratória de maneira dose-dependente (Doi & Ikeda, 1987). No sistema cardiovascular, o sevoflurano possui a capacidade de diminuir o débito cardíaco, a contratilidade do miocárdio, a pressão arterial e a resistência vascular sistêmica, embora promova aumento da frequência cardíaca (Mutoh et al., 1997).

Os anestésicos voláteis produzem alterações do fluxo de íons da membrana cardíaca que resultam em decréscimo de refratariedade e velocidade dos impulsos elétricos, o que pode ocasionar evidentes variações eletrocardiográficas (Hauswith, 1969; Santos et al., 2000). Efeito similar é observado após a utilização de diversos

fármacos, responsáveis por alterações dos canais iônicos que levam à dispersão da repolarização transmural (Fuller et al., 2000).

O propofol é um agente anestésico não-barbitúrico pertencente ao grupo dos alquifenóis (Short & Bufalari, 1999). Em cães promove hipotensão arterial e manutenção da frequência cardíaca, além de depressão da função respiratória, expressa por redução do volume minuto e frequência respiratória (Morgan & Legge, 1989). O curto período de ação e rápido retorno anestésico após a administração de propofol é resultado de sua intensa metabolização e grande redistribuição sistêmica, características anestésicas e farmacocinéticas que tornam o emprego deste agente ideal na indução e posterior manutenção anestésica por agentes voláteis (Short & Bufalari, 1999).

Os fenotiazínicos exercem efeito sedativo e miorelaxante por bloquearem a neurotransmissão de serotonina e dopamina no sistema nervoso central (Clarke, 1992). O bloqueio de receptores α 1-adrenérgicos resulta em ação antiarritmogênica, hipotensão arterial e efeito variável sobre a frequência cardíaca (Farver et al., 1986; Muir, 1993). A levomepromazina é um fenotiazínico que produz efeitos sedativos similares aos demais agentes desse grupo (Muir, 1995).

Este trabalho objetivou identificar possíveis alterações do traçado eletrocardiográfico decorrentes da administração de levomepromazina, de propofol e de sevoflurano em cães.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizaram-se 16 cães, machos e fêmeas sem raça definida, adultos, considerados clinicamente saudáveis, com idade entre 2,3 e 4,7 anos e média de peso de $15 \pm 3,5$ kg. Foram mantidos em jejum alimentar e hídrico por 12 e 3 horas, respectivamente, antes da realização dos procedimentos anestésicos.

Os animais foram contidos sobre uma calha cirúrgica em decúbito dorsal, posição mantida por todo o período experimental. Realizou-se a aferição dos parâmetros basais, seguido da administração de levomepromazina (Neozine - Rhodia Farma Ltda.) na dose de 1,0 mg/kg, pela via intravenosa. Após 15 minutos, fez-se a indução anestésica com propofol (Diprivan - Zeneca Farmacêutica do Brasil Ltda.) na dose de 5,0mg/kg, pela via intravenosa. Após a intubação orotraqueal, a anestesia foi mantida com sevoflurano (Sevoforane - Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.) a 3,5V%, utilizando-se vaporizador específico para o agente, em circuito anestésico semi-fechado e fluxo de O_2 correspondente a 20 ml/kg.

As variáveis de interesse foram avaliadas imediatamente antes da administração da levomepromazina (controle), 15 minutos após a pré-medicação e imediatamente antes da administração do propofol. Após a intubação orotraqueal, as demais mensurações foram realizadas aos 30, 50, 70, 90, 110 e 130 após a pré-medicação anestésica.

As aferições dos valores relativos à frequência cardíaca (FC) nos diferentes tempos foram feitas mediante estudo em eletrocardiograma computadorizado (Eletrocardiógrafo TEB - mod. ECGPC software versão 1.10.) Para o estudo das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) adotou-se monitor multiparamétrico (Dixtal Mod. 2010.) não invasivo, tipo oscilométrico, cujo manguito foi adaptado ao membro torácico direito, acima da articulação úmero-rádio-ulnar.

A atividade elétrica do coração foi avaliada por eletrocardiograma nas derivações DI, DII, DIII, avL, avR e avF, simultaneamente, onde foram observados os valores referentes à duração e amplitude da onda P, respectivamente, Ps e PmV; intervalo entre as ondas P e R (PR), entre as ondas R (RR), entre as ondas Q e T (QT) e entre as ondas P e T (PT); duração do complexo QRS (QRSs) e amplitude da onda R (RmV). Para a avaliação automática dessas variáveis empregou-se microcomputador padrão IBM-PC (UIS Mod. Top Gold.), conectado ao eletrocardiógrafo por meio de interface de comunicação, respeitando-se os tempos concebidos para os demais itens. O registro de eventuais figuras eletrocardiográficas anormais foi feito continuamente ao longo do experimento.

A frequência respiratória (FR) e a concentração de CO₂ ao final da expiração (ETCO₂) foram obtidas por leitura direta em monitor multiparamétrico⁷, cujo sensor foi adaptado à máscara facial vedada para a avaliação do valor basal e após a pré-medicação dos animais, sendo acoplado entre a sonda orotraqueal e o circuito anestésico nos demais momentos. A saturação de oxihemoglobina (SpO₂) foi investigada por leitura em oxímetro digital (Digimax 5000 Mod. ESFMN 2T – Digicare Ind. e Com.), sendo o emissor/sensor do equipamento adaptado à língua dos animais.

A avaliação estatística nos diversos momentos dentro do grupo foi feita por meio de análise de variância para medidas repetidas seguida pelo teste Dunnett (SAS System, Care.). O grau de significância estabelecido para os dois testes estatísticos foi de 5% (P<0,05).

RESULTADOS

A administração de levomepromazina (15 minutos) e sevoflurano (30 minutos) resultou em decréscimo da PAS e PAM. Apesar do declínio gradual da PAD, não houve diferença entre os tempos analisados. Ocorreu diminuição de ETCO₂ após a aplicação de levomepromazina e retorno dessa variável aos valores basais após 30 minutos. Ocorreu aumento significativo de SpO₂ após 110 minutos. FC e FR mantiveram-se inalteradas durante todo o período do experimento ([Tab. 1](#)).

Tabela 1. Variáveis cardiovasculares e respiratórias em cães submetidos à pré-medicação com levomepromazina (15 minutos), indução por propofol (30 minutos) e manutenção anestésica por sevoflurano (50 a 130 minutos)

Variável	Minutos após a pré-medicação							
	Valor basal	15	30	50	70	90	110	130
FC (bpm)	100,6±18,01	100,6±18,66	100,6±24,06	102,1±18,01	101,0±18,66	96,1±24,53	97,1±23,72	105,9±25,94
PAS (mmHg)	130,1±23,02	117,7±18,86a	98,9±21,07ab	94,6±23,02ab	98,5±18,86ab	98,3±16,02ab	98,0±25,40ab	98,8±19,62ab
PAD (mmHg)	70,2±20,31	69,6±15,58	56,1±18,49	58,0±20,31	54,6±15,58	61,3±14,20	52,9±18,93	56,8±17,57
PAM (mmHg)	93,1±20,52	88,6±15,83	71,1±19,72ab	71,5±20,52ab	71,4±15,83ab	76,1±14,31a	70,9±19,74ab	71,3±17,95ab
FR (mov/min)	14,7±3,91	12,3±5,17	11,9±4,36	8,1±3,91	9,3±5,17	8,8±4,94	13,1±5,20	10,8±9,01
SpO ₂ (%)	95,0±2,68	96,0±2,93	97,1±3,21	97,5±2,68	97,3±2,93	97,0±2,29	96,8±2,78	98,0±2,09a
ETCO ₂ (mmHg)	32,6±8,21	28,6±6,14a	38,7±8,37	38,6±8,21	38,4±6,14	35,4±5,08	37,4±6,46	37,0±7,26

Valores expressos em médias e desvios-padrão. FC – frequência cardíaca, PAS – pressão arterial sistólica, PAD – pressão arterial diastólica, PAM – pressão arterial média, FR – frequência respiratória, SpO₂ – saturação de oxihemoglobina, ETCO₂ – concentração de CO₂ no final da expiração.

a Significativamente diferente do valor controle (teste Dunnett; P<0,05).

b Significativamente diferente do valor após a pré-medicação (15 minutos) (teste Dunnett; P<0,05).

Com relação ao traçado eletrocardiográfico, a levopromazina ocasionou prolongamento do intervalo QT. O sevoflurano promoveu prolongamento da onda P

aos 70 minutos e aumento da amplitude de P aos 130 minutos, além de progressivo prolongamento do intervalo QT. Houve aumento do intervalo PT decorrente das alterações em P e QT. Não ocorreram variações dos intervalos QRS, PR, RR e da amplitude da onda R durante todo o período de experimentação (Tab. 2). Durante a avaliação não foram observadas arritmias cardíacas nos animais.

Tabela 2. Valores eletrocardiográficos em cães submetidos à pré-medicação com levomepromazina (15 minutos), indução por propofol (30 minutos) e manutenção anestésica por sevoflurano (50 a 130 minutos)

Variável	Controle	Minutos após a pré-medicação							
		15	30	50	70	90	110	130	
Ps	55.56±10.96	58.75±13.36	60.06±11.56	65.50±10.96	69.25±13.96a	61.93±9.44	66.25±9.54	66.50±8.61	
PmV	0.19±0.04	0.180±0.05	0.206±0.05	0.214±0.04	0.218±0.05	0.240±0.08	0.258±0.07b	0.276±0.06ab	
PR	101.43±13.48	96.50±20.25	100.75±13.86	100.25±13.48	106.81±20.25	99.87±12.29	97.18±9.53	98.12±10.63	
QRSs	63.12±10.24	66.25±9.71	63.68±13.53	65.93±10.24	67.93±9.71	68.50±11.29	68.06±12.08	67±11.08	
RmV	1.160±0.44	1.265±0.52	1.260±0.41	1.295±0.44	1.490±0.52	1.440±0.57	1.472±0.61	1.263±0.53	
QT	214.00±29.25	230.13±38.00a	260.25±39.82ab	262.38±29.25ab	276.25±38.00ab	263.38±49.68ab	284.06±34.30ab	274.19±54.38ab	
RR	552.19±86.33	681.75±146.57	624.19±218.73	591.06±86.33	647.94±146.57	657.75±169.88	644.69±135.14	591.06±157.00	
PT	318.81±29.60	325.81±55.39a	362.38±47.64ab	363.00±29.60ab	385.25±55.39ab	372.50±46.68ab	380.13±38.99ab	374.19±61.46ab	

Valores expressos em médias e desvios-padrão.

Ps - duração da onda P, PmV - amplitude da onda P, PR - intervalo entre as ondas P e R, QRSs - duração do complexo QRS, RmV - amplitude da onda R, RR - intervalo entre as ondas R, QT - intervalo entre as ondas Q e T, PT - intervalo entre as ondas P e T.

a Significativamente diferente do valor-controle (teste Dunnett; P<0,05).

b Significativamente diferente do valor após a pré-medicação (15 minutos) (teste Dunnett; P<0,05).

DISCUSSÃO

A ocorrência de hipotensão após o emprego de levomepromazina é ação característica dos fenotiazínicos (Muir, 1993; Clarke, 1992). Os fenotiazínicos não alteram a FC (Farver et al., 1986) o que explica estes resultados. A influência desses agentes sobre as variáveis respiratórias incluem a diminuição da frequência respiratória e volume corrente, além de alterarem a sensibilidade do centro respiratório aos níveis de CO₂ (Muir & Hubbell, 1995), podendo este fato estar relacionado à acentuada diminuição de ETCO₂ após a administração de levomepromazina. Os fenotiazínicos podem prolongar os intervalos PR e QT, efeito este secundário à bradicardia (Edwards, 1987). Neste estudo a levomepromazina resultou no aumento médio do intervalo QT, não sendo entretanto correlacionado à diminuição da FC.

Kazama & Ikeda (1985) observaram grande estabilidade na FC, fato verificado neste estudo. A manutenção da FR, SpO₂ e ETCO₂ está em concordância com Doi & Ikeda (1987), que relataram grande estabilidade das variáveis respiratórias quando se utiliza o sevoflurano em concentrações de 1 a 1,5 CAM. A depressão da pressão arterial após o uso de sevoflurano a 1,5 CAM tem sido ocorrência bastante mencionada em cães (Kazama & Ikeda, 1985; Mutoh et al., 1997).

As alterações produzidas pelo sevoflurano sobre o intervalo QT pode ser fato importante para o aparecimento de arritmias cardíacas incompatíveis com a vida, conhecida como Torsades de Pointes (Gras et al., 1999; Vos et al., 2000; Satoh et al., 2000; Matsunaga et al., 2000; Van Opstal et al., 2001), pois esse período da condução elétrica ventricular representa a fase de despolarização e repolarização ventricular (Oguchi & Hamlin, 1994). A presença de Torsades de Pointes tem sido correlacionada a altos índices de mortalidade em cães após a administração de

agentes que prolongam o intervalo QT, como anti-histamínicos, antimicrobianos e, principalmente, agentes antiarrítmicos (Gras et al., 1999; Vos et al., 2000; Satoh et al., 2000; Matsunaga et al., 2000; Van Opstal et al., 2001). A ação intrínseca dos anestésicos inalatórios sobre o intervalo QT e sua real influência no aparecimento dessas arritmias têm sido questionadas. Segundo Guler et al. (2001), ao contrário do isoflurano e halotano, o sevoflurano não promove alteração do intervalo QT. Entretanto, torna-se evidente neste estudo que em cães o sevoflurano resulta em significativo prolongamento do intervalo QT. Kleinsasser et al. (2001) relataram aumento do intervalo QT pelo sevoflurano, completamente revertido após sua substituição por propofol, não corroborando com o aumento do intervalo QT após a indução por propofol nos cães deste experimento.

CONCLUSÃO

Os efeitos do sevoflurano no intervalo QT do eletrocardiograma de cães normais pode ser fator relevante na morbidade e etiologia de arritmias, principalmente em pacientes conhecidamente de risco ou que estejam recebendo medicação que interfira no intervalo QT, sendo essencial definir a real influência do sevoflurano no aparecimento de Torsades de Pointes de modo a prevenir essa alteração durante a realização de procedimentos anestésicos em cães.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CLARKE, K.W. Premedication y sedacion. In: HILBERY, A.D.R. *Manual de anestesia de los pequeños animales*. 3.ed. Zaragoza: Acribia, 1992. p.33-44. [[Links](#)]
- DOI, M.; IKEDA, K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth. Analg.*, v.66, p.241-247, 1987. [[Links](#)]
- EDWARDS, N.J. Selected drugs. In: *Bolton's handbook of canine and feline electrocardiography*. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1987. p.163-178. [[Links](#)]
- FARVER, T.B.; HASKINS, S.C.; PATZ, J.D. Cardiopulmonary effects of acepromazine and the subsequent administration of ketamine in the dog. *Am. J. Vet. Res.*, v.47, p.631-41, 1986. [[Links](#)]
- FULLER, M.S.; SANDOR, G.; PUNSKE, B. Estimates of repolarization dispersion from electrocardiographic measurements. *Circulation*, v.102, p. 685-691, 2000. [[Links](#)]
- GRAS, J.; LLENAS, J. Effects of H1 antihistamines on animal models of QTc prolongation. *Drug Safety*, v.21, suppl. 1, p.39-44, 1999. [[Links](#)]
- GULER, N.; KATI, I.; DEMIREL, C.B. et al. The effects of volatile anesthetics on the Q-Tc interval. *J. Cardioph. Vasc. Anesth.*, v.15, p.188-191, 2001. [[Links](#)]
- HAUSWIRTH, O. Effects of halotane on single atrial, ventricular, and purkinje fibers. *Circul. Res.*, v.24, p.745-750, 1969. [[Links](#)]

KAZAMA, T.; IKEDA, K. The comparative cardiovascular effects and induction time of sevoflurane with isoflurane and halotane in dogs. *Anesthesiology*, v. 63, p.A17, 1985. [[Links](#)]

KLEINSASSER, A.; LOECKINGER, A.; LINDNER, K.H. et al. Reversing sevoflurane-associated Q-Tc prolongation by changing to propofol. *Anaesthesia*, v.56, p.248-250, 2001. [[Links](#)]

KUENSZBERG, E.; LOECKINGER, A.; KLEINSASSER, A. et al. Sevoflurane progressively prolongs the QT interval in premedicated female adults. *Europ. J. Anaesthesiol.*, v.17, p.662-664, 2000. [[Links](#)]

MATSUNAGA, T.; HARADA, T.; HIRATA, Z. et al. D0870, an antifungal agent, induces reverse use-dependent QT prolongation in dogs. *J. Vet. Med. Sci.*, v.62, p.491-497, 2000. [[Links](#)]

MORGAN, D.T.; LEGGE, K. Clinical evaluation of propofol anesthetic agent in cats and dogs. *Vet. Rec.*, v.124, p.31-33, 1989 [[Links](#)]

MUIR III, W.W. Anesthetic and techniques. In: SLATTER, D. *Textbook of small animal surgery*. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1993. p.2245-2251. [[Links](#)]

MUIR III, W.W.; HUBBEL, J.A.E. Drugs used for preanesthetic medication. In: *Handbook of veterinary anesthesia*. 2. ed. St. Louis: Mosby, 1995. p.19-38. [[Links](#)]

MUTOH, T., NISHIMURA, R., KIM, H. et al. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halotane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v.58, p.885-890, 1997. [[Links](#)]

OGUCHI, Y.; HAMLIN, R.L. Rate of change of QT interval in response to a sudden change in the heart rate in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v.55, p.1618-1623, 1994. [[Links](#)]

SANTOS, P.S.P.; NUNES, N.; VICENTI, F.A.M. et al. Avaliação eletrocardiográfica, em cães pré-tratados com associação de fentanil/droperidol e submetidos a diferentes concentrações de desflurano. ANAIS DO IV CONGRESSO DE CIRURGIA E ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, Goiânia. *Ciê. Anim. Bras.*, v.1, suplemento, p.234, 2000. [[Links](#)]

SATOH, Y.; SUGIYAMA, A.; CHIBA, K. et al. QT-prolonging effects of sparfloxacin, a fluoroquinolone antibiotic, assessed in the in vivo canine model with monophasic action potential monitoring. *J. Cardio. Pharmacol.*, v.36, p.510-515, 2000. [[Links](#)]

SHORT, C.E.; BUFALARI, A. Propofol anesthesia. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, v.29, p.747-778, 1999. [[Links](#)]

STEFFEY, E.P. Other new potentially useful inhalational anesthetics. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, v.22, p.335-340, 1992. [[Links](#)]

VAN OPSTAL, J.M.; VERDUYN, S.C.; LEUNISSEN, H.D. et al. Electrophysiological parameters indicative of sudden cardiac death in the dog with chronic complete AV-block. *Cardiov. Res.*, v.50, p.354-356, 2001. [[Links](#)]

VOS, M.A.; GORENEK, B.; VERDUYN, S.C. et al. Observations on the onset of torsade de pointes arrhythmias in the acquired long QT syndrome. *Cardiov. Res.*, v.48, p.421-429, 2000. [[Links](#)]

Endereço para correspondência

A.L. *Selmi*

C. *McManus*

G.M. *Mendes*

Caixa Postal 04508, 70910-970 - Brasília, DF

[E-mail:selmi@unb.br](mailto:selmi@unb.br)

Recebido para publicação em 13 de agosto de 2001

Recebido para publicação, após modificações, em 5 de setembro de 2002