

**UNIVERSIDADE DE UBERABA
ÂNGELO DE TULLIO GOMES**

**EFEITOS SOBRE OS PARÂMETROS CARDIORESPIRATÓRIOS E
HEMOGASOMÉTRICOS DA ANESTESIA DISSOCIATIVA COM
CETAMINA/MIDAZOLAM/XILAZINA OU PERIDURAL COM ROPIVACAÍNA EM
OVÁRIO-HISTERECTOMIA DE CADELAS: ESTUDO COMPARATIVO.**

**UBERABA – MG
2015**

ÂNGELO DE TULLIOGOMES

**EFEITOS SOBRE OS PARÂMETROS CARDIORESPIRATÓRIOS E
HEMOGASOMÉTRICOS DA ANESTESIA DISSOCIATIVA COM
CETAMINA/MIDAZOLAM/XILAZINA OU PERIDURAL COM ROPIVACAÍNA EM
OVÁRIO-HISTERECTOMIA DE CADELAS: ESTUDO COMPARATIVO.**

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do título de Mestre em
Sanidade e Produção Animal nos Trópicos do
Programa de Pós-Graduação em Medicina
Veterinária da Universidade de Uberaba.**

Orientador: Prof. Dr. Moacir Santos de Lacerda

UBERABA – MG

2015

ÂNGELO DE TULLIOGOMES

**EFEITOS SOBRE OS PARÂMETROS CARDIORESPIRATÓRIOS E
HEMOGASOMÉTRICOS DA ANESTESIA DISSOCIATIVA COM
CETAMINA/MIDAZOLAM/XILAZINA OU PERIDURAL COM ROPIVACAÍNA EM
OVÁRIO-HISTERECTOMIA DE CADELAS: ESTUDO COMPARATIVO.**

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do título de Mestre
em Sanidade e Produção Animal nos
Trópicos do Programa de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária da Universidade de
Uberaba.**

**Área de concentração: Sanidade e Produção
Animal nos Trópicos**

Aprovado em: 05/03/2015

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Moacir Santos de Lacerda
Universidade de Uberaba

Prof. Dr. Renato Linhares Sampaio
Universidade de Uberaba

Prof. Dr. Marcos Luiz Ferreira Neto
Universidade Federal de Uberlândia

EFEITOS SOBRE OS PARÂMETROS CARDIORESPIRATÓRIOS E HEMOGASOMÉTRICOS DA ANESTESIA DISSOCIATIVA COM CETAMINA/MIDAZOLAM/XILAZINA OU PERIDURAL COM ROPIVACAÍNA EM OVÁRIO-HISTERECTOMIA DE CADELAS: ESTUDO COMPARATIVO.

RESUMO

O estudo objetivou comparar os efeitos cardiorrespiratórios e hemogasométricos da anestesia dissociativa com a associação de cetamina/midazolam/xilazina e peridural com ropivacaína em cadelas submetidas a ovário-histerectomia. Foram utilizados 20 animais da espécie canina, fêmeas, adultas, categoria de risco ASA I. Os animais foram divididos em dois grupos de 10 denominados: Grupo I (GD): administração de 0,5 ml/kg via intravenosa da solução cetamina (20mg/ml)/xilazina (2mg/ml)/midazolam (0,5 mg/ml) previamente preparada. Grupo II (GP): administração de 2,5 mg/kg de ropivacaína 1% (equivalente a 1 ml/4kg) diluída em solução salina (0,09%) e em volume equivalente a 0,36 ml/kg, pela via peridural, no espaço lombo-sacral. Os parâmetros foram verificados em todos os grupos nos momentos M0 até M2 sendo: M0 (controle) – antes da medicação pré-anestésica; M1 – após o pinçamento do pedículo ovariano; M2 – após 60 minutos do início da anestesia. Os parâmetros avaliados foram: frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura, pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), saturação de oxigênio na hemoglobina (SPO₂), concentração de dióxido de carbono (ETCO₂), hemogasometria. Os resultados possibilitaram a conclusão de que ambos os protocolos se mostraram seguros para realização de ovário-histerectomia em cães mantendo os parâmetros dentro da fisiologia da espécie.

Palavras-Chave: anestesia dissociativa, peridural, cão, ovário-histerectomia

CARDIORESPIRATORY AND HEMOGASOMETRIC EFFECTS OF DISSOCIATIVE ANESTHESIA WITH KETAMINE/MIDAZOLAM/XILAZINE AND EPIDURAL WITH ROPIVACAINE IN DOGS UNDERGOING OVARIOHYSTERECTOMY: A COMPARATIVE STUDY

ABSTRACT

This study compared the cardiorespiratory and hemogasometric effects of dissociative anesthesia by combining ketamine, midazolam and xilazine to those of ropivacaine epidural in female dogs undergoing ovariohysterectomy. Twenty adult female dogs evaluated as belonging to ASA physical status I category were used. The animals were separated into two groups of 10 individuals: Group 1 (GD) was put under with the use of 0,5ml/kg of a previously prepared ketamine(20mg/ml) / Xilazine(2mg/ml) / midazolam(0,5mg/ml) intravenous solution. Group II(GP) was administered a 2,5 mg/kg 1% ropivacaine (equivalent to 1ml/4kg) solution diluted into saline (0,09%) with a total volume of 0,36ml/kg, by the epidural route, into the lumbosacral space. Parameters were checked in every group at 3 established moments: M0(control) before pre-anesthetic medication; M1- after the clamping of the ovarian pedicle; M2 - 60 minutes after induction of anesthesia. The parameters that were evaluated were: Heart rate, respiratory rate, temperature, systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP) and mean arterial pressure (MAP), hemoglobin oxygen saturation (SPO₂), carbon dioxide concentration (ETCO₂) and blood gas levels. The results allowed for the conclusion that both protocols are safe for use when performing ovariohysterectomies in dogs, while maintaining the parameters within those considered physiological for the species.

Keywords: dissociative anesthesia; epidural; dogs; ovariohysterectomy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de frequência cardíaca (batimentos/minuto) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).....	30
Tabela 2 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de frequência respiratória (mov/min) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).....	30
Tabela 3 - Valores médios (x) e desvios padrão(s) de temperatura (°C) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).....	31
Tabela 4 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de pressão arterial sistólica (mmHg) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).....	31
Tabela 5 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de pressão arterial diastólica (mmHg) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).....	32
Tabela 6 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de pressão arterial média (mmHg) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).....	32
Tabela 7 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de SPO ₂ (%), em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).....	33
Tabela 8 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de ETCO ₂ (mmHg) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).....	33
Tabela 9 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de pH em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).....	34
Tabela 10 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de PaCO ₂ (mmHg) em cadelas submetidas cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).....	34

Tabela 11 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de PaO₂ (mmHg) em cadelas submetidas (batimentos/minuto), cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII)..... 35

Tabela 12 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de HCO₃⁻ (mEq/L) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII)..... 35

Tabela 13 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de diferença de base (BE) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII)..... 36

SUMÁRIO

1		INTRODUÇÃO	11
.....			
2	REVISÃO	DE	13
	LITERATURA		
3			24
	OBJETIVO		
4	MATERIAIS E		25
	MÉTODOS		
5.			30
	RESULTADOS		
6			37
	DISCUSSÃO		
7			42
	CONCLUSÕES		
8			43
	REFERÊNCIAS		

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de técnicas anestésicas seguras, simples e de baixo custo, que viabilizem a realização de ovário-histerectomia (OSH), em ocasiões em que não haja disponibilidade de equipamentos de anestesia inalatória, é um constante desafio, particularmente, em situações de carência econômica ou em campanhas de controle populacional (LUNA et al., 2004).

A escolha de técnica anestésica apropriada e que cause mínimos efeitos adversos é uma tarefa muito importante. Em Medicina Veterinária os agentes dissociativos, caracterizados por induzirem anestesia por interrupção do fluxo de informações para o córtex sensitivo, deprimindo alguns centros cerebrais, são largamente utilizados, tanto para pequenos quanto para grandes animais. Sua aplicação vai desde a agente de indução em anestesia inalatória, contenção química de animais, ou em anestesia intravenosa total (AIT) para procedimentos cirúrgicos de curta duração (SOUZA et al., 2002). Os únicos representantes dessa classe de anestésicos que atualmente apresentam utilização clínica são a cetamina e a tiletamina, sendo a cetamina o principal representante do grupo (FANTONI et al., 1999). Porém, devido a alguns de seus efeitos adversos é utilizada em associações com outros fármacos como a xilazina e midazolam que reduzem seus efeitos adversos e potencializam seus efeitos anestésicos.

As técnicas de bloqueio anestésico local constituem-se em excelentes opções anestésicas, especialmente aos pacientes de maior risco (SILVA et al., 2008). Apesar de ser uma técnica antiga, a anestesia peridural, segura e simples, é a técnica regional mais utilizada em procedimentos retroumbilicais em cães (SILVA et al., 2008) e tem sido usada, frequentemente, pela possibilidade do emprego de doses de fármacos menores que as administradas por outras vias, promover analgesia trans e pós-operatória (MCMURPHY, 1993) e permitir a redução da resposta de estresse pós-cirúrgico (WEISSMAN, 1990). Além disso, tem-se a segurança, por minimizar as alterações cardiorrespiratórias destacando-se a fácil execução da técnica e o custo acessível (MASSONE, 2003). O fármaco administrado por esta via sofre menor absorção e, portanto, acarreta efeitos sistêmicos menos pronunciados (GASPARINI

et al., 2007). Uma opção mais recente para uso por essa via é a ropivacaína, que é um análogo da bupivacaína de potência anestésica semelhante, sendo, porém, menos cardiotoxicidade e promovendo maior diferenciação entre os efeitos sensoriais e motores (ALBUQUERQUE et al.,2013).

2 REVISÃO DE LITERATURA

ACEPROMAZINA

Os fenotiazínicos são fármacos de uso frequente na rotina anestésica, tanto por seu efeito tranquilizante, quanto pela potencialização de agentes anestésicos barbitúricos, não barbitúricos e dissociativos. Produzem depressão do sistema nervoso central devido à sua ação sobre os centros nervosos inferiores, tálamo, hipotálamo e formação reticular. Apresentam, ainda, propriedades anti-eméticas, anti-histamínicas, anti-espasmódicas (SHORT, 1987; HALL, 1985) e, principalmente, adrenolíticas (RESENDE et al., 2002). Quando usados como agentes pré-anestésicos, diminuem a quantidade de anestésico geral requerido (LUMB,JONES, 1996; MASSONE, 2011).

Dentre os fenotiazínicos destaca-se a acepromazina, que é a fenotiazina mais empregada em Medicina Veterinária. Quanto maior a sua dose, mais potente a tranquilização e maior a hipotensão arterial. Na dose de 1mg/kg por via intramuscular, o fármaco diminui a pressão arterial no cão, ocorrendo bradicardia intermitente, podendo-se observar parada sinoatrial com recuperação espontânea sem evidência de lesão cardíaca permanente (BOOTH, 1992). Segundo GLEED, TERPSTRA e VAN DEN HENDE(1987), o débito e a frequência cardíaca não se alteram significativamente após doses clínicas de acepromazina, entretanto, STEPIEN et al., (1995), estudando os efeitos circulatórios da acepromazina em cães, observaram que esse fármaco reduz o débito cardíaco e o volume sistólico, sem alteração da frequência cardíaca.

A acepromazina diminui a sensibilidade do miocárdio às catecolaminas, apresentando efeito antiarrítmico por ação análoga à da quinidina (LEMONICA, PEREIRA, 1992). Seu efeito protetor contra arritmias induzidas pela adrenalina foi observado mesmo com uma dose reduzida de 0,025 mg/kg (DYSON, PETTIFER, 1997). LIN et al., (1993) notaram que a utilização da acepromazina previamente à anestesia pela cetamina preveniu o aumento das concentrações de adrenalina e noradrenalina por até duas horas após a cirurgia.

Os fenotiazínicos promovem seus efeitos tranquilizantes por bloquearem, no sistema nervoso central, (SNC) uma gama de neurotransmissores como serotonina e dopamina, bem como por depressão do sistema reticular (Fantoni, Cortopassi, 2010).

Porém, o efeito adverso mais importante dos derivados fenotiazínicos é o bloqueio alfa-adrenérgico, causador de hipotensão dose-dependente (SHORT, 1987; NUNES et al., 1995). Outros efeitos deste grupo de agentes são: diminuição da agressividade dos animais; inibição das reações vegetativas emocionais; potencialização dos efeitos hipnóticos, dos anestésicos gerais, dos opiáceos, e dos analgésicos antiinflamatórios e diminuição do limiar convulsivo (POMPERMAYER et al., 1998).

A ação antiarrítmica dos fenotiazínicos dá-se única e exclusivamente por ocasião do bloqueio dos receptores adrenérgicos, evitando, portanto, apenas as arritmias que ocorrem por liberação endógena ou administração dessa classe de agentes. Eventualmente, bradicardia, bloqueio atrioventricular e até bloqueio sinoatrial podem ocorrer, principalmente em animais predispostos (Fantoni, Cortopassi, 2010). Portanto, deve-se evitar o uso de fenotiazinas em animais em choque, hipovolemia, com histórico de convulsão, trauma e animais que serão submetidos à mielografia (MCKELVEY, HOLLINGSHEAD, 1994).

CETAMINA

A cetamina e a tiletamina são os dois únicos representantes da classe das ciclohexaminas que apresentam atualmente utilização clínica (FANTONI, CORTOPASSI, BERNARDI, 2011). Sua utilização na rotina cirúrgica veterinária tornou-se bastante difundida em função de vários fatores, dentre os quais se podem citar a facilidade de comercialização, praticidade de uso, elevado grau de segurança, utilização em várias espécies e disponibilidade de várias vias de administração (MUIR et al., 2001; VALADÃO, 2010).

A cetamina classifica-se como fármaco dissociogênico, ou mesmo dissociativo, caracterizando-se por uma anestesia sem perda dos reflexos protetores (FANTONI, CORTOPASSI, BERNARDI, 2011; MASSONE, 2011). Além da permanência dos reflexos protetores, observa-se ainda, sialorréia, taquicardia, ausência de relaxamento muscular e movimentação involuntária, sem, contudo estar relacionada à dor (BOOTH, 1992; MUIR et al., 2001).

Tal fármaco, principalmente quando empregado isoladamente, apresenta recuperação anestésica acompanhada de excitação, ou delírio, tornando o evento desconfortável ao anestesiológico e ao paciente. O aumento da atividade motora é atribuído à sua capacidade de induzir o aumento da concentração cerebral de serotonina e dopamina (VALADÃO, 2010). THURMON, TRANQUILI e BENSON (1996) sugerem associação da cetamina com outros fármacos que antagonizem seus efeitos estimulantes simpáticos.

Chrisman (1985) cita as regiões do encéfalo: tálamo e lobo parietal, como as responsáveis pelo processamento de informações sensitivas de dor, propriocepção e toque. As ciclohexaminas possuem a capacidade de interromper o fluxo de informações para o córtex sensitivo, deprimindo seletivamente alguns centros cerebrais e tálamo, justificando, portanto seu potencial de anestesia. A ação anestésica da cetamina requer desta forma, a presença de córtex cerebral funcional sendo incapaz de induzir anestesia em casos onde haja lesão ou injúria maciça do neocórtex prévias ou hidrocefalia adiantada (FANTONI, CORTOPASSI e BERNARDI, 2011).

O mecanismo de ação dos fármacos dissociativos baseia-se sucintamente em cinco efeitos produzidos por estes no sistema nervoso central (SNC): 1) antagonismo não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), envolvidos com a condução dos impulsos sensoriais: medula, talâmico, límbico, subcortical (gânglio da base) e cortical; 2) ação gabaérgica direta; 3) bloqueio de recaptção de catecolaminas; 4) agonismo dos receptores opióides sigma na medula espinhal; 5) antagonismo dos receptores muscarínicos do SNC (VALADÃO, 2010; FANTONI, CORTOPASSI e BERNARDI, 2011).

A cetamina apresenta efeito depressor do sistema respiratório dose dependente. No sistema cardiovascular os efeitos são discutíveis. No contexto geral, tem-se que a cetamina eleva a frequência cardíaca resultando no aumento do débito cardíaco, aumenta a pressão da artéria pulmonar, a resistência vascular periférica que eleva consideravelmente, a pressão arterial, aumenta as pressões intracraniana e intraocular. Uma provável justificativa para este fenômeno seria a inibição da captação da norepinefrina nas terminações nervosas. Desta forma, é recomendado o uso deste fármaco para induções anestésicas em animais hipovolêmicos e choques hemorrágicos, contudo contra indicados, ou indicados com cautela para pacientes epiléticos, ou que apresentem traumatismos cranianos, glaucoma, taquiarritmias e

insuficiência cardíaca hipertrófica (FANTONI, CORTOPASSI e BERNARDI, 2011). Entretanto, não altera a pressão venosa. A cetamina atua, ainda, aumentando o tônus muscular (MASSONE, 2011), bem como o dos músculos extraoculares (BRANSON, 2007).

Devido à sua alta lipossolubilidade a cetamina é rapidamente distribuída pelo organismo, sendo biotransformada no fígado, apresentando como subprodutos de sua biotransformação substâncias com propriedades anestésicas (norcetamina). A taxa de ligação às proteínas plasmáticas difere-se entre as espécies canina e felina sendo citada inicialmente a excreção renal do fármaco inalterado na espécie felina, contudo, sabe-se atualmente que a cetamina administrada nesta espécie é metabolizada no fígado e apenas uma pequena fração é eliminada intacta pelos rins (VALADÃO, 2010). A cetamina apresenta intensa atividade analgésica na musculatura esquelética, contudo, apresenta analgesia insuficiente quanto à dor visceral, desta forma desaconselhada para procedimentos muito invasivos ou dolorosos (FANTONI, CORTOPASSI e BERNARDI, 2011; DUPRAS et al., 2001; MASSONE, 2011).

A administração simultânea de outras substâncias biotransformadas no fígado pode estender a meia vida da cetamina por competição com enzimas hepáticas. Vários grupos de medicamentos podem inibir ou reduzir os efeitos adversos dos anestésicos dissociativos. Com o intuito de aumentar o grau de analgesia e relaxamento muscular, estes fármacos são frequentemente associados a benzodiazepínicos, alfa-2-agonistas e fenotiazínicos. Segundo Fantoni et al., (2011), em pequenos animais e animais de laboratório, a associação de xilazina e cetamina é uma prática bastante frequente embora o grau de analgesia não seja comprovadamente suficiente para a realização de procedimentos como ovário-histerectomias, cesarianas, osteossíntese e outros procedimentos frequentemente realizados em clínicas e hospitais veterinários (DUPRAS et al., 2001).

O uso de cetamina racêmica em pequenos animais leva a episódios de hipotermia e hipertermia. A hipotermia pela depressão do centro termorregulador e a hipertermia, provavelmente, decorrente do aumento da atividade muscular ou da recuperação hiperativa (PADDLEFORD, 2001).

A cetamina como anestésico dissociativo tem sido empregada em grande escala em cães, face à sua segurança especialmente em pacientes de alto risco. Por sua ação simpatomimética, ela deve ser precedida de uma fenotiazina que por sua

ação adrenolítica atenua a alteração paramétrica exacerbada quando aplicada isoladamente (MASSONE, 2011).

A cetamina é facilmente encontrada no comércio sob a forma de cloridrato de cetamina nas concentrações de 50 e 100 mg/ml, na forma de mistura racêmica constituída por dois isômeros S(+) e R(-) na proporção de 1:1, os quais diferem em seus efeitos analgésicos e psicomiméticos, sendo a cetamina-S aproximadamente 4 vezes mais potente que a R(-). A formulação convencional foi purificada e é encontrada atualmente no comércio pela forma S(+), que apresenta maior potencial de anestesia e hipnose, enquanto seu racemato produz maior excitabilidade, sem, contudo influenciar de forma significativa o funcionamento cardíaco (GRAF et al., 1995; LATASCH, FREYRE, 1993; VALADÃO, 2010).

Várias substâncias podem inibir ou reduzir os efeitos adversos dos agentes dissociativos, dentre eles os agonistas dos receptores alfa adrenérgicos como a xilazina. A cetamina é frequentemente empregada em associação com a xilazina, uma vez que potencializa seu efeito anestésico e é facilmente comercializada (MASSONE, 2011).

XILAZINA

A xilazina pertence ao grupo dos agentes alfa-2-agonistas, apresentando propriedades sedativas clássicas, uma vez que, promove sedação dose dependente. Seu mecanismo de ação fundamenta-se na estimulação direta de receptores alfa-2-adrenérgicos a nível central, promovendo depressão do SNC e periférico por inibição da armazenagem e diminuição da liberação de norepinefrina endógena central e periféricamente (SHORT, 1987; GASTHUYS et al., 1991; JOHNSTON, 1991; MUIR et al., 2001; ENGLAND et al., 1992), que para VIRTANEN (1986), MUIR et al., (2001) são efeitos que produzem o decréscimo da atividade nervosa central e periférica, resultando em sedação, analgesia e relaxamento muscular. Verifica-se como efeito dessa ação, diminuição da atividade simpática sobre o SNC, bem como redução da concentração de catecolaminas circulantes e outros hormônios de estresse (FANTONI, CORTOPASSI e BERNARDI, 2011; MASSONE, 2011).

O efeito da xilazina no SNC inclui: sedação, hipnose, relaxamento muscular, ataxia e analgesia. A analgesia ocorre principalmente em nível visceral produzindo sedação e relaxamento muscular bem mais pronunciado que outros agentes sedativos

e tranquilizantes utilizados na medicação pré-anestésica (MPA) (FANTONI, CORTOPASSI e BERNARDI, 2011; MASSONE, 2011).

O referido fármaco apresenta efeitos cardiovasculares que incluem bradicardia, bloqueio átrio-ventricular de 1º, 2º e 3º grau, redução do débito cardíaco (FANTONI, CORTOPASSI e BERNARDI, 2011; MASSONE, 2011).

Segundo SHORT (1987) e MUIR et al., (2001), após a administração de fármacos agonistas alfa-2, ocorre um aumento inicial transitório da pressão arterial, podendo retornar a valores normais após 15 a 20 minutos da administração do fármaco. Esta fase hipertensiva deve-se à estimulação de alfa-1 e alfa-2 adrenoceptores na musculatura lisa vascular, resultando em constrição arteriolar e venular. A fase hipertensiva é seguida por um prolongado decréscimo da pressão arterial, embora raramente os valores caiam abaixo de 20% da pressão arterial basal.

A hipotensão arterial deve-se pelo efeito alfa-2 central que produz depressão do centro vasomotor e aumento do tônus vagal, levando à bradicardia, arritmia, aumento da resistência vascular periférica, do consumo de oxigênio no trato gastrointestinal, intensa redução do rendimento cardíaco e volume sistólico (MUIR et al., 2001; SPINOSA, GÓRNIAC e BERNARDI, 2011). Outros efeitos observados são glicosúria, diminuição da motilidade intestinal e aumento da tonicidade uterina (FANTONI, CORTOPASSI, 2010).

GASTHUYS et al., (1987), MUIR et al., (2001) e WAGNER et al., (1991), reportam que os derivados agonistas alfa-2 podem produzir diminuição do volume globular circulante por vasodilatação esplênica e hiperglicemia dose-dependente, sendo esta em decorrência da ação direta nas células betas do pâncreas inibindo a oxidação da glicose e a liberação de insulina e por inibição da secreção de insulina mediada pela estimulação dos alfa-2-adrenoceptores. Também reduzem a secreção de hormônio antidiurético e a liberação de hormônio adrenocorticotrófico e do cortisol (FANTONI, CORTOPASSI, 2010).

No sistema respiratório, a xilazina causa depressão respiratória dose-dependente. Diminuição da pressão parcial de oxigênio ou aumento da pressão parcial de dióxido de carbono pode ocorrer, principalmente nos primeiros minutos que se seguem à administração. Queda da frequência respiratória e volume minuto também ocorrem principalmente após a administração intravenosa ou mesmo intramusculares quando se empregam doses mais altas (FANTONI, CORTOPASSI, 2010).

Tal grupo farmacológico promove sedação mais confiável que os fenotiazínicos, além de ser analgésico, o que não ocorre com a acepromazina, e vem ao encontro dos relatos de Kannegieter (1993).

A xilazina é largamente empregada em associação à cetamina para a realização de procedimentos cirúrgicos de pequeno porte. No entanto, nas associações convencionais, normalmente são empregadas elevadas doses de alfa-2-agonista, cujos efeitos cardiovasculares nem sempre são contrabalançados pela ação simpatomimética da cetamina. Uma forma de se evitar depressão respiratória, hipotensão e bradicardia promovida pela xilazina consistem em diminuir sua dose e associar fármaco opióide como butorfanol, morfina e meperidina. Outra possibilidade básica é a administração de diazepam ou midazolam (FANTONI, CORTOPASSI, 2010). O cuidado em diminuir a dose de xilazina é especialmente importante nos animais idosos, gestantes e cardiopatas (CORTOPASSI, CONTI, 2002).

Segundo MASSONE (2011), a associação de cetamina na forma racêmica e xilazina exacerbam os parâmetros fisiológicos em gatos, além de permitir efetuar intervenções a nível abdominal.

MIDAZOLAM

Os benzodiazepínicos exibem efeitos ansiolíticos, tranquilizantes, hipnóticos, miorrelaxantes e provocam amnésia e alterações psicomotoras (HATSCHBACH, et al., 2006). Todos os benzodiazepínicos promovem esses efeitos em maior ou menor grau, sendo as diferenças entre eles, fundamentalmente, quantitativas. A indicação de um ou outro se baseia na relação entre a intensidade desses vários efeitos. O diazepam e o midazolam são os dois agentes mais empregados em anestesia veterinária, medicação pré-anestésica e indução da anestesia (FANTONI e CORTOPASSI, 2010).

Os benzodiazepínicos exibem diferenças nos períodos de latência, duração e intensidade dos efeitos, que podem em sua maioria ser explicadas por suas propriedades farmacocinéticas. De modo geral, a farmacocinética é expressa por meio do modelo de dois compartimentos, que são: o compartimento sanguíneo central e o periférico composto de gordura e músculo. O midazolam tem alta lipossolubilidade e é rapidamente absorvido independentemente da via de administração. Devido à sua lipossolubilidade distribui-se extensivamente a todos os tecidos e atravessa a barreira

hematoencefálica com relativa facilidade. Da mesma forma, atravessa a barreira placentária e aumentam a chance de anomalias congênitas e problemas neonatais (AUSTIN, MITCHELL, 1998).

Os benzodiazepínicos apresentam alta afinidade com as proteínas plasmáticas (97%), e fatores que determinam aumento da fração livre, como por exemplo, hipoproteïnemia devido a estados carenciais, podem levar ao maior efeito farmacológico. A biotransformação ocorre principalmente por ação dos microsossomos hepáticos, isoenzimas pertencentes ao sistema do citocromo P-450 (SMITH et al., 1981; RICHETER, 1982).

O midazolam é biotransformado no fígado por reações oxidativas, entretanto, forma metabólitos ativos mínimos, com uma meia-vida plasmática de 2,5 horas e um índice de depuração de 6 a 11 ml/kg/min. (SMITH et al., 1981). A eliminação se faz fundamentalmente pela urina em forma de metabólitos conjugados com o ácido glicurônico (SPINOSA, GÓRNIAC e BERNARDI, 2011). Pode ser empregado em pacientes com aumento da pressão intracraniana por reduzir o fluxo sanguíneo e o consumo de oxigênio aumentando a resistência vascular cerebral (JONG, BONIN, 1981).

O midazolam é um benzodiazepínico ansiolítico, que tem sido considerado por muitos anestesiólogos veterinários como uma opção conveniente para a associação com a cetamina, sendo administrada sob a forma de associação uma vez que apresenta compatibilidade quanto à solubilidade (BROWN, JACOBSON e HARTSFIELD, 1993).

Em relação ao mecanismo de ação, existem pelo menos duas categorias de locais de reconhecimento. Uma delas é funcional e especialmente associada a receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) e a outra, independentemente dos receptores GABA, é denominada de receptor periférico de benzodiazepínicos (RPB) (GORENSTEIN, POMPEIA, 1999).

Quando o fármaco se liga ao receptor periférico benzodiazepínico libera mais GABA que se liga aos receptores gabaérgicos, que estão presentes no córtex cerebral, hipotálamo, cerebelo e corpo estriado (RICHETER, 1982; AMREIN, HETZEL, 1990), esta ativação gabaérgica determina a condutância da membrana sináptica. Com a abertura dos canais de cloro e passagem de íons negativos para o interior da membrana celular, promove um processo de hiperpolarização e enorme dificuldade de despolarização (RICHETER, 1982; RICHARDS et al., 1982;

ZORUMSKI, ISENBERG, 1991; MENDELSON, 1992), uma vez que o ácido gama-aminobutírico é o principal neurotransmissor inibitório do SNC, ocorre um quadro de sedação, relaxamento muscular, diminuição da ansiedade e hipnose, em menor ou maior grau de acordo com o benzodiazepínico empregado (RICHETER, 1982) entretanto, segundo AMREIN, HETZEL, (1990) estes efeitos são influenciados pela concentração plasmática.

O midazolam, rotineiramente é usado na associação com fenotiazina na dose de 0,2 mg/kg e não altera significativamente a frequência cardíaca e temperatura retal elevando discretamente a frequência respiratória (MASSONE, 2011).

ROPIVACAÍNA

A ropivacaína é um anestésico local do tipo amida, monodrato do sal hidrocloreto do 1-pipecaloxilidídeo, sendo preparado como S-enantiômero. Estudos clínicos têm demonstrado maior margem de segurança no uso deste agente para execução de bloqueios regionais que demandam grandes quantidades de anestésico local, devido ao distanciamento entre as suas doses terapêuticas e tóxicas, sem prejuízo da eficácia (DELFINO et al., 1999; DELFINO, DO VALE e MAGALHÃES FILHO, 2000). Doses e concentrações baixas produzem analgesia confiável com bloqueio motor mínimo e não progressivo. Na dose máxima recomendada é mais eficaz que a bupivacaína.

Possui longa ação, similar a bupivacaína, porém com menores efeitos tóxicos ao sistema nervoso central (FANTONI, CORTOPASSI, 2010). Experimentações in vitro e in vivo têm demonstrado ser a ropivacaína menos neurotóxica e cardiotoxicas que a bupivacaína, devido à sua forma levógira de amino-amida, possuindo assim um efeito vasoconstritor intrínseco, assegurando menor absorção a partir do local de injeção, com redução do seu nível plasmático (DELFINO et al., 1999; DELFINO, DO VALE e MAGALHÃES FILHO, 2000). Liga-se 94% às proteínas plasmáticas e possui alta lipossolubilidade (RAMOS et al., 2000).

A dose terapêutica da ropivacaína para pequenos animais varia de 0,5 a 2,5 mg/kg (MUIR et al., 2001). Em ratos e cães, altas concentrações de ropivacaína causam redução no fluxo sanguíneo medular. No entanto, o mesmo não acontece quando doses clínicas são empregadas, acarretando apenas mínimas e transitórias modificações neste fluxo (DELFINO et al., 1999; DELFINO, DO VALE e MAGALHÃES

FILHO, 2000). Observaram-se repercussões neurológicas reversíveis relacionadas à vasoconstrição por isquemia medular, obtidas em animais de experimentação com o emprego de altas doses de ropivacaína (DELFINO et al., 1999). Toxicidade levando à perda da consciência e convulsões tônico-clônicas, com alterações da pressão arterial, frequência e ritmo cardíaco foram relatados por MARANHÃO et al., (2000) ao injetar acidentalmente ropivacaína intravascularmente no homem.

A ropivacaína, agente de longa duração e homóloga à bupivacaína, promove bloqueio sensitivo de duração igual ou discretamente inferior, com período de bloqueio motor e toxicidade nervosa e cardíaca menor que os daquele fármaco (WOLFF et al., 1995; FELDMAN et al., 1996).

PROPOFOL

O propofol é um anestésico geral não-barbitúrico de uso exclusivamente intravenoso (MASSONE, 2011). Devido sua alta lipossolubilidade, atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica (MIRENDA, BROYLES, 1995), resultando em perda da consciência de 20 a 40 segundos após administração intravenosa (DUKE, 1995).

A biotransformação do propofol ocorre principalmente no fígado pela glicuronização e sulfoxidação, mas locais extra-hepáticos também participam (ZORAN et al., 1993) sendo que os intestinos, pulmões e rins são os principais órgãos responsáveis (SERVIN et al., 1988).

Menos de 0,3% é excretado pela urina na sua forma inalterada e a maior parte desse fármaco (88%) é excretada como conjugado inativo pela urina (SIMONS et al., 1988). A eliminação total deste agente anestésico pode levar horas ou até mesmo dias, embora isso não interfira com a recuperação clínica (WHITE, 2001).

O período de recuperação pode ser prolongado quando utiliza-se o propofol em associação à medicação pré-anestésica. Entretanto, mesmo quando usado em infusão contínua por 30 a 60 minutos, a recuperação é comparativamente menor do que com qualquer outro anestésico de uso intravenoso (ROBINSON et al., 1995).

O propofol não causa efeito cumulativo e não exhibe potencial analgésico residual, quando utilizado como agente de indução ou como anestésico único, em

cães e gatos submetidos a procedimentos cirúrgicos de curta duração (MORGAN, LEGGE, 1989).

Esse anestésico apresenta potente efeito agonista sobre a transmissão GABAérgica e promove redução da atividade metabólica cerebral (BOVILL, 2001; PAIN et al., 2002; THURMON et al., 1996), o que o caracteriza como potente depressor do sistema nervoso central, de maneira dependente da dose administrada (SHORT & BUFALARI, 1999).

HEMOGASOMETRIA

A homeostase é considerada um dos princípios fundamentais da fisiologia e, dentre os muitos processos que a mantêm, destaca-se a regulação do equilíbrio ácido-base (MUIR, MORAIS, 1996).

Dentre as disfunções do equilíbrio ácido-básico descritas, a mais comumente encontrada é a acidose metabólica, caracterizada por diminuição do pH e dos teores de bicarbonato sanguíneo (KANEKO et al.; 1997).

As principais determinações realizadas na hemogasometria são a do pH, dos teores de dióxido de carbono, de bicarbonato e de excesso ou déficit de bases, além das pressões parciais tanto de dióxido de carbono quanto de oxigênio. A hemogasometria pode ser realizada tanto em sangue venoso como em sangue arterial. Amostras de sangue arterial são preferidas por causa da maior oxigenação do sangue e pelo fato de não serem modificadas em seus resultados nos casos de estase do fluxo sanguíneo, em problemas respiratórios primários ou em pacientes mantidos sobre anestesia geral (DIBARTOLA, 2007; KANEKO et al., 1997).

Com base na revisão de literatura e visto que as duas técnicas anestésicas são muito empregadas para a cirurgia de ovário-histerectomia propõe realizar estudo comparativo das duas técnicas com a hipótese de observar possíveis diferenças quanto aos valores cardiorrespiratórios e hemogasométricos.

3 OBJETIVO

Comparar os efeitos sobre os parâmetros cardiorrespiratórios e hemogasométricos da anestesia dissociativa com a associação de cetamina/midazolam/xilazina ou peridural com ropivacaína em cadelas submetidas a ovário-histerectomia.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Esse trabalho foi apreciado e aprovado pela Comissão de Ética e Experimentação Animal (CEEA) da Universidade de Uberaba (UNIUBE), estando dentro dos padrões éticos adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) sob o protocolo número CEEA nº 08/2013.

Foram utilizados 20 animais da espécie canina, fêmeas, adultas, (2 a 6 anos de idade) com peso corporal entre 7 e 22 quilos, clinicamente saudáveis, categoria de risco ASA I, provenientes do atendimento dos serviços da Clínica Cirúrgica do Hospital Veterinário da Universidade de Uberaba. Todos os animais fizeram jejum alimentar de oito a doze horas e hídrico de duas horas e foram submetidos à cirurgia eletiva de ovário-histerectomia. Após o procedimento experimental e recuperação anestésica os animais foram devolvidos aos proprietários.

Todos os animais realizaram exames clínicos e laboratoriais pré-operatórios. Aqueles que apresentaram alterações que os excluam na categoria de risco ASA I não foram utilizados. Foram selecionados animais com idades não inferiores há um ano e não superior a sete anos. Os animais foram divididos em dois grupos de 10 animais cada.

4.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Os animais receberam como medicação pré-anestésica o maleato de acepromazina¹ (0,05 mg/kg) pela via intramuscular. Em seguida foram realizadas tricotomias das áreas sobre a artéria femoral direita e esquerda e as veias cefálicas direita e esquerda (terço médio do rádio). Decorridos 15 minutos, a veia cefálica foi canulada com cateter² de calibre apropriado e os animais receberam solução de Ringer com lactato no volume de 10 ml/kg/hora em bomba de infusão³ contínua.

Os animais foram divididos em dois grupos de 10 denominados:

¹Acepran 1%, Vetrnil Ind. e Com. de Produtos Veterinários LTDA, Louveira – SP.

²Solidor, Cateter Intravenoso, Lamedid Comercial e Serviços LTDA.

³LF 2001, Lifemed Industrial de Equip. e Artigos Médicos e Hosp. LTDA, Pelotas – RS.

- Grupo I: administração de 0,5 ml/kg via intravenosa da solução cetamina (20mg/ml)/xilazina (2mg/ml)/midazolam (0,5 mg/ml) previamente preparada.
- Grupo II: administração de 2,5 mg/kg de ropivacaína⁴ 1% (equivalente a 1 ml/4kg) diluída em solução salina (0,09%) e em volume equivalente a 0,36 ml/kg, pela via peridural, no espaço lombo-sacral.

Nos animais do grupo I foi realizada a indução anestésica com 0,5 ml/kg via intravenosa da associação cetamina/xilazina/midazolam e durante a intervenção cirúrgica os animais que apresentaram qualquer sinal de desconforto ou dor, foram imediatamente submetidos à complementação anestésica com a mesma solução na dose de 0,3 ml/kg pela via intravenosa.

Nos animais do grupo II foi realizada a indução anestésica com propofol⁵ (4mg/kg, intravenoso), de modo a facilitar a injeção via peridural. Os animais foram colocados em decúbito esternal, com os membros pélvicos estendidos cranialmente (Cruz et al., 1997). No caso de a anestesia peridural ser insuficiente, reconhecida pela elevação dos parâmetros cardiorrespiratórios e mediante mínimos sinais de desconforto expressos pelo animal, como movimentação de cabeça ou membros anteriores, a anestesia foi complementada com “*bolus*” de propofol.

No caso de analgesia insuficiente os animais receberam administração de morfina, na dose de 0,1 mg/kg no pós-operatório como analgesia de resgate.

Durante o procedimento cirúrgico e o período pós-operatório, os animais foram aquecidos em colchão térmico⁶, até a obtenção do retorno da temperatura retal aos valores basais.

O tratamento pós-operatório para atenuação da dor e da resposta inflamatória foi feito com meloxicam⁷ (0,2mg/kg, subcutânea, a cada 24 horas, durante cinco dias), iniciado ao término da cirurgia. Os animais receberam antibioticoterapia com enrofloxacina⁸ (5mg/kg, a cada 12 horas durante sete dias e curativos locais da ferida cirúrgica, realizados duas vezes ao dia, com solução fisiológica, até a retirada dos pontos.

4.3 Procedimento Cirúrgico

⁴Naropin 1% - Zêneca

⁵Propovan, Cristália, Itapira, Brasil

⁶Ciruvet, Indústria e Comércio Ltda, São Paulo, Brasil.

⁷Maxicam, Ouro Fino, Riberião Preto, Brasil

⁸Baytril 5%, Bayer S/A, São Paulo, Brasil

O procedimento cirúrgico realizado constituiu-se da ovário-histerectomia, realizada através da técnica padrão (método aberto) empregada pelo Serviço de Cirurgia do Hospital Veterinário de Uberaba. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião.

4.4 Momentos de Avaliação

Os parâmetros foram verificados em ambos os grupos nos momentos M0 até M2 sendo:

- M0 (controle) – antes da medicação pré-anestésica
- M1 – após o pinçamento do pedículo ovariano
- M2 – após 60 minutos do início da anestesia

4.5 PARÂMETROS ANALISADOS

4.5.1 Frequência Cardíaca(FC)

O parâmetro foi obtido, em batimentos/min, nos diferentes tempos e para ambos os grupos, empregando-se eletrocardiógrafo computadorizado⁹, ajustado para leitura na derivação DII. A FC, em batimentos por minuto (bpm), foi obtida calculando-se o intervalo de tempo constituído entre duas ondas R consecutivas, em milissegundos (mseg).

4.5.2 Frequência Respiratória (FR)

Obtida pela contagem dos movimentos abdominais.

⁹TEB – ECGPC VET, Tecnologia Eletrônica Brasileira, São Paulo – SP.

4.5.3 Temperatura

Este parâmetro foi registrado em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$), por meio de termômetro digital¹⁰, posicionado no reto do animal, nos mesmos momentos anteriormente descritos.

4.5.4 Pressões Arteriais Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) e Média (PAM)

A pressão arterial sistólica, diastólica e média não invasiva foi mensurada através de monitor multiparamétrico¹¹, pelo método oscilométrico, sendo que o manguito foi aproximadamente 40% do diâmetro do membro no qual foi colocado.

4.5.5 Saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂)

O parâmetro foi obtido, em porcentagem (%) com oxímetro de pulso¹² cujo sensor foi acoplado à língua do animal.

4.5.6 Concentração de dióxido de carbono (ETCO₂)

A concentração expirada de dióxido de carbono (ETCO₂) foi avaliada utilizando um capnógrafo¹³ cujo sensor foi acoplado nas narinas do animal.

4.5.7 Hemogasometria

A hemogasometria foi realizada através de colheita de amostra de sangue, no volume de 3 ml, colhido da artéria femoral com seringa apropriada¹⁴ e imediatamente enviado ao laboratório de análises clínicas para processamento.

Foram aferidas as seguintes variáveis: pressão parcial de oxigênio (PaO₂), em mmHg; pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), em mmHg; saturação de oxihemoglobina (SaO₂), em %; déficit de base (DB), em mEq/L, e pH do sangue arterial.

¹⁰Monitor Multiparamétrico, Omni 200 – Omnimed, Belo Horizonte – MG.

¹¹Monitor Multiparamétrico, Omni 200 – Omnimed, Belo Horizonte – MG.

¹²Monitor Multiparamétrico, Omni 200 – Omnimed, Belo Horizonte – MG.

¹³Monitor Multiparamétrico, Omni 200 – Omnimed, Belo Horizonte – MG.

¹⁴BD A-Line, Becton Dickinson, Ind. Cir. LTDA, Juiz de Fora – MG.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O estudo obedeceu às normas do delineamento inteiramente casualizado.

Para a avaliação estatística os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) (PETRIE, WATSON, 2009), seguida do teste de Tukey para avaliação de diferenças entre tempo dentro de cada grupo.

Teste t de Student para amostras independentes, para comparação entre grupos em cada momento. Os testes estatísticos foram realizados através do Software BioEstat 5.4 adotando o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

Em ambos os grupos ocorreu redução da FC no M1 quando comparado com M0. Não foi constatada nenhuma alteração significativa entre os demais momentos e entre os grupos (Tab. 1).

Tabela 1 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) de frequência cardíaca (batimentos/minuto) em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).

		M0	M1	M2
GI	x	133,3 ^a	104,1 ^b	95,5 ^b
	s	19,97	14,56	8,72
GII	x	131,0 ^a	93,3 ^b	90,5 ^b
	s	28,21	16,94	17,85

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes nas linhas diferem entre si (Teste Tukey, $p < 0,05$).
Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes nas colunas diferem entre si (Teste Tukey, $p < 0,05$).

A média da FR no momento M0 foi significativamente maior que M1 no GII. Na análise particular, não foi constatada nenhuma alteração significativa entre os momentos dos grupos estudados (Tab. 2).

Tabela 2 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) de frequência respiratória (mov/min) em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).

		M0	M1	M2
GI	x	20,1	15,6	15,7
	s	9,85	8,10	5,98
GII	x	33,8 ^a	17,4 ^b	21,9 ^b
	s	9,25	6,40	8,85

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes nas linhas diferem entre si (Teste Tukey, $p < 0,05$).
Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes nas colunas diferem entre si (Teste Tukey, $p < 0,05$).

Em relação à temperatura, não foram constatadas diferenças significativas entre os grupos. A análise dos grupos não revelou variação estatística ao longo dos momentos (Tab. 3 e Graf. 3).

Tabela 3 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão(s) de temperatura($^{\circ}$ C) em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).

		MO	M1	M2
GI	x	38,5	37,4	37,1
	s	0,63	0,48	0,49
GII	x	38,7	37,4	36,8
	s	0,34	0,75	0,71

Nas três pressões avaliadas, as médias do GI foram maiores que as do GII nos momentos 1 e 2 com diferença significativa. No estudo dos grupos isoladamente, o GI houve aumento no M1 para o M2 na PAM. O GII não mostrou diferenças entre os momentos (Tab. 4, Tab.5, Tab.6).

Tabela 4 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) de pressão arterial sistólica (mmHg) em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).

		MO	M1	M2
GI	x	132,2	163,0 ^A	150,3 ^A
	s	35,52	18,21	19,26
GII	x	132,0	115,3 ^B	109,2 ^B
	s	30,18	28,19	19,36

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes nas linhas diferem entre si (Teste Tukey, $p < 0,05$). Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes nas colunas diferem entre si (Teste Tukey, $p < 0,05$).

Tabela 5 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de pressão arterial diastólica (mmHg) em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).

		MO	M1	M2
GI	x	92,5	120 ^A	111,9 ^A
	s	25,45	10,28	13,76
GII	x	95,1	72,0 ^B	69,2 ^B
	s	15,63	25,78	29,50

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes nas linhas diferem entre si (Teste Tukey, $p < 0,05$).
Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes nas colunas diferem entre si (Teste Tukey, $p < 0,05$).

Tabela 6 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de pressão arterial média (mmHg) em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).

		MO	M1	M2
GI	x	105,4 ^a	135,4 ^{ba}	123,4 ^A
	s	28,82	11,85	14,65
GII	x	106,3	88,1 ^B	82,8 ^B
	s	20,66	26,10	26,96

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes nas linhas diferem entre si (Teste Tukey, $p < 0,05$).
Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes nas colunas diferem entre si (Teste Tukey, $p < 0,05$).

As médias de SpO₂ (%) não apresentaram diferenças entre os grupos ao longo dos momentos. Na análise dos grupos individualmente, não foram constatadas alterações significativas entre os momentos.

Tabela 7 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de SPO₂ (%), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).

		MO	M1	M2
GI	x	97,6	96,2	95,0
	s	1,07	2,74	2,94
GII	x	93,6	93,2	94,1
	s	2,07	1,62	2,08

Em relação a ETCO₂, não foram constatadas diferenças entre e dentro dos grupos.

Tabela 8 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de ETCO₂ (mmHg) em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).

		MO	M1	M2
GI	x	28,2	33,7	32
	s	6,84	6,62	3,13
GII	x	27,2	30,9	29,5
	s	3,26	1,66	1,43

Para o pH, a comparação entre os grupos não revelou diferença significativa. A análise de cada grupo mostrou que houve uma redução significativa entre os valores médios de pH no GI nos M0 e M2. Os demais valores mantiveram estáveis nos demais momentos.

Tabela 9 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de pH em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).

		M0	M1	M2
GI	x	7,40 ^a	7,35	7,35 ^b
	s	0,03	0,03	0,03
GII	x	7,37	7,35	7,38
	s	0,03	0,01	0,02

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes nas linhas diferem entre si (Teste Tukey, $p < 0,05$). Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes nas colunas diferem entre si (Teste Tukey, $p < 0,05$).

Para o parâmetro PaCO₂, a comparação entre os grupos e na sua análise individual não revelaram diferenças significativas. (Tab. 10).

Tabela 10 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de PaCO₂ (mmHg) em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).

		M0	M1	M2
GI	x	30,7	33,4	31,6
	s	3,96	3,43	3,73
GII	x	32,4	33,6	32,1
	s	5,27	5,14	3,54

As médias obtidas da PaO₂ apresentaram diferenças entre grupos no M2 com uma diminuição no GI. Na análise dos grupos individualmente não foram constatadas alterações significativas entre os momentos em ambos os grupos (Tab.11).

Tabela 11 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de PaO₂ (mmHg) em cadelas submetidas (batimentos/minuto), cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).

		MO	M1	M2
GI	x	83,4	82,9	80,6 ^A
	s	4,77	11,40	20,53
GII	x	84,0	91,4	80,7 ^B
	s	8,94	19,48	6,31

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes nas linhas diferem entre si (Teste Tukey, p<0,05).
Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes nas colunas diferem entre si (Teste Tukey, p<0,05).

Na análise de HCO₃⁻ não houve diferença significativa entre os grupos estudados e dentro de cada grupo.

Tabela 12 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de HCO₃⁻ (mEq/L) em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).

		MO	M1	M2
GI	x	18,9	18,5	17,4
	s	1,53	1,98	2,06
GII	x	18,3	18,5	18,9
	s	1,61	2,58	1,60

As médias do DB não apresentaram alterações entre os grupos. Na análise dos grupos individualmente houve diferenças entre os M0 e M2 no GI (Tab.13).

Tabela 13 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) de diferença de base (BE) em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com cetamina/xilazina/midazolam (GI) ou ropivacaína (GII).

		M0	M1	M2
GI	x	-4,5 ^a	-5,9	-7,04 ^b
	s	1,31	2,17	2,11
GII	x	-5,75	-6,2	-4,9
	s	0,81	2,27	1,30

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes nas linhas diferem entre si (Teste Tukey, $p < 0,05$).
Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes nas colunas diferem entre si (Teste Tukey, $p < 0,05$).

6 DISCUSSÃO

O cão foi escolhido como animal para a realização deste experimento por ser a espécie em que se realizam frequentemente procedimentos cirúrgicos, principalmente de castração na clínica de pequenos animais.

O tempo cirúrgico não variou entre os grupos, com duração não superior de 60 minutos. Todos os animais foram monitorados durante todo o procedimento cirúrgico e complicações durante a cirurgia, como hemorragia ou dor, bem como sinais de estímulo simpático, como taquicardia, hipertensão e taquipnéia, não foram identificadas.

Com relação à metodologia empregada, como o objetivo do trabalho foi avaliar comparativamente as alterações cardiorrespiratórias e hemogasométricas promovidas pela anestesia dissociativa ou peridural, optou-se pela mensuração dos parâmetros clínicos e laboratoriais mais comumente empregados na prática clínica.

Desta forma e com base nos resultados obtidos, podem-se tecer algumas considerações relativas à comparação das técnicas.

A FC em ambos os grupos oscilou estatística e fisiologicamente de forma significativa nos grupos testados de forma muito semelhante (Tab. 1), tendo em vista que os dois grupos apresentaram redução deste parâmetro, redução esta que permaneceu dentro dos limites fisiologicamente conhecidos e descritos na literatura (Kelly, 1986; Massone, 2004).

Em ambos os grupos a frequência cardíaca diminuiu apresentando diferença entre o M0 com M1 e M2 (Tab. 1). Isto se deve ao fato da ação da xilazina que atua como alfa 2agonista e nem sempre seus efeitos são contrabalanceados pela atividade simpática da cetamina (CORTOPASSI, CONTI, 2002). Santos et al., (2006), observaram uma estabilidade deste parâmetro em cães tratados com levomepromazina/midazolam/cetamina/xilazina, provavelmente devido ao efeito taquicardizante atribuído à cetamina por estimulação sináptica direta, através da elevação da noradrenalina circulante. Segundo Haskinset al., (1985), Souza et al., (2002) e Selmi et al., (2005), o aumento da permeabilidade das membranas celulares dos tecidos excito-condutores são atribuídos à noradrenalina, que facilita a entrada de íons de Sódio, o que torna estas fibras mais excitáveis, resultando em elevação ou evitando a bradicardia.

Outra explicação para que os valores encontrados nos limites normais para a espécie e também vem de encontro com a observação de que quando os animais eram separados dos proprietários, a maior parte apresentava grau de ansiedade, à qual pode ser atribuído o aumento das frequências cardíacas em todos os grupos. Tais achados podem ser explicados pela observação de Conzemius et al., (1997) que verificaram que essas variáveis podem ser alteradas pelo medo e estresse.

Com relação à frequência respiratória foi observada uma redução em ambos os grupos, porém somente com diferença significativa no GII no momento M1 quando comparado com M0 (Tab. 2). Segundo Massone (2011) os fármacos dissociativos não alteram significativamente as funções respiratórias, podendo justificar esta redução devido ao uso da xilazina (LUMB, JONES, 1996; MASSONE, 2011).

Sabe-se que, ao contrário dos anestésicos voláteis, que causam depressão cardiorrespiratória dose-dependente, normalmente a anestesia peridural não produz esses efeitos (MASSONE, 2011). Os menores valores na frequência respiratória observados no GII, dificilmente, podem ser explicados por um efeito farmacológico e, possivelmente, devem estar relacionados tanto com um maior valor basal, quanto com a variação biológica.

A maioria dos anestésicos promove diminuição da temperatura corpórea de maneira progressiva. Esta redução deve-se a vários fatores como diminuição do metabolismo basal e da pressão arterial, vasodilatação periférica, área corpórea e outros (NUNES et al., 1995).

Neste estudo a temperatura retal apresentou um decréscimo gradativo e discreto não ultrapassando um grau e meio Celsius (Tab. 3) fato este também descrito por Santos et al., (2006), em diferentes protocolos de anestesia dissociativa por infusão contínua. Sinclair, (2003) descreveram que essa redução da temperatura corpórea deve-se ao fato da vasoconstrição periférica e redistribuição central do sangue, sendo esta característica atribuída aos agonistas alfa-2.

Segundo Paddleford (2001) e Sessler (2000), esta redução na temperatura pode ser atribuída também à cetamina, que deprime o centro termo regulador ou pela ação vasodilatadora e depressora dos mecanismos termorreguladores do hipotálamo induzida pela acepromazina.

A anestesia peridural também pode prejudicar o controle de termorregulação central e periférico, induzindo a ocorrência da hipotermia (MATSUKAWA et al., 1995).

Neste caso não houve hipotermia devido ao fato dos animais estarem aquecidos com colchão térmico durante todo do experimento,

Como não houve diferença significativa entre os grupos ao longo do experimento torna-se evidente que a redução da temperatura em nada prejudicou as variáveis estudadas.

As pressões arteriais sistólica (Tab. 4), diastólica (Tab. 5) e média (Tab. 6) apresentaram diferenças significativas entre o GI e o GII, ou seja, as médias do GI foram maiores que as do GII nos momentos 1 e 2 com diferença significativa. Quando analisado o GI isoladamente verifica-se um aumento no M1 para o M2 na PAM.

Embora se tenha observado redução da PAS, PAM e PAD, estes se mantiveram dentro dos valores considerados por Haskins (2001), como fisiológicos 100 a 160 mmHg, 80 a 120 mmHg e 60 a 100 mmHg respectivamente, em ambos os grupos em todos os momentos estudados, inclusive durante o ato cirúrgico, fato este ocorrido no M1. Estes valores podem estar atrelados ao fato que segundo Massone (2011), a cetamina produz vasoconstrição periférica, fato este descrito também por Valadão, Pacchini, (2001), onde relataram que a tiletamina, outra representante da classe das ciclohexaminas assim como a cetamina, causa elevação da pressão arterial, demonstrando claramente que a cetamina antagonizou de forma eficiente os efeitos depressores causados pela acepromazina, aliada ainda a fluidoterapia na taxa de 10ml/kg/h instituída durante todo o protocolo cirúrgico.

A hipotensão arterial é um efeito indesejável bastante preocupante na anestesia peridural em cães.

Neste estudo a diminuição das pressões no GII encontrado pode ser devido ao medo e estresse (CONZEMIUS et al., 1997) dos animais no momento pré ou pelo uso da ropivacaína de acordo com Pither et al., (2003) que observou no homem hipotensão, como possíveis efeitos adversos decorrentes do uso de ropivacaína. Embora tenha tido diminuição na pressão arterial com o uso da ropivacaína os dados estão de acordo com Remillar et al. (1991) que determinaram os valores da pressão arterial em cães com a sistólica observada de 150 ± 16 mmHg e a pressão arterial diastólica de 86 ± 13 mmHg.

A saturação de oxigênio (Tab. 7), não apresentou variações estaticamente significativas, porém observasse uma ligeira diminuição no GI durante o procedimento cirúrgico (M1). Atribui-se este fato ao fármaco xilazina empregado neste grupo.

No GII observou-se menor variação deste parâmetro, provavelmente devido ao fato da anestesia peridural não deprimir a ventilação a ponto de levar a queda da saturação de oxigênio.

Segundo Braz (1996), a fração de gás carbônico expirado visa verificar a adequação da ventilação. Neste estudo ela se apresentou estatisticamente igual entre os dois grupos com valores entre 35 e 45 mmHg (Tab.8), considerado por Haskins et al., (1986); Hall, Clarke e Trim, (2001) como inalterado fisiologicamente. Entretanto, mesmo estando dentro dos parâmetros fisiológicos, se observa um aumento no GI quando comparado com GII no M1. Este fato pode ser resultante das alterações atribuídas à xilazina, como já relatado por Luna et al., (2000) e Santos (2003), que ao utilizarem cetamina e xilazina por via intramuscular observaram tal fenômeno.

Na análise nos valores de pH (Tab. 9), não apresentaram diferenças significativas entre os grupos estudados e com valores dentro dos parâmetros de normalidade citados na bibliografia veterinária (DIBARTOLA, 2007; TEIXEIRA NETO, 2008). Embora tenha ocorrido uma diferença significativa no GI para o momento M0 com o M2 com um valor menor para M2, este valor está dentro dos valores normais de acordo com Plumb (1991) que cita o valor de pH para a espécie canina de pH 7,30 a 7,45.

Uma variação na concentração na fração expirada de gás carbônico acompanha, inevitavelmente, a mesma da PaCO₂. Os eventos que acometem a dinâmica respiratória não produzem respostas imediatas, sendo, portanto necessário algum tempo para que a elevação ou diminuição da PaCO₂ sanguínea, decorrente da redução da frequência respiratória, possa ser detectada pela hemogasometria (SANTOS, 2003).

Para o parâmetro PaCO₂, a comparação entre os grupos e na sua análise individual não revelaram diferenças significativas (Tab. 10). Entretanto, é importante destacar que, embora não tenha ocorrido elevação da PaCO₂ os achados são condizentes com certo grau de hipoventilação e não de hipoxemia visto que os valores obtidos de PaO₂ foram suficientemente elevados para garantir o suprimento de oxigênio para os tecidos embora não tenha instituído oxigênio terapia durante o experimento.

Não foram evidenciadas diferenças significativas dos grupos para os níveis da pressão parcial de O₂ no sangue arterial (PaO₂) (Tab. 11). A diferença no M2 entre os grupos é evidenciada pelo desvio padrão alta do grupo I. Vale ressaltar que os animais

estavam sob ventilação espontânea o que pode levar uma pequena diminuição do oxigênio arterial.

Não foram evidenciadas diferenças significativas entre grupos ou tempos para a concentração de bicarbonato (HCO_3^-) (Tab. 12).

A diferença significativa encontrada para a diferença de base (Tab. 13) no GI entre M0 e M2 não significa necessariamente uma acidose respiratória, uma vez que os valores de HCO_3^- estão normais. Este dado está em acordo com Dibartola, (2007) que cita que valores anormais das variáveis de HCO_3^- e diferença de base não implicam necessariamente em distúrbio ácido-básico metabólico primário.

A presente pesquisa não estudou os efeitos dos protocolos anestésicos na qualidade da recuperação anestésica, grau de relaxamento, período de anestesia prolongado e função eletrocardiográficas ficando aqui perspectivas para novas pesquisas.

7 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos com a metodologia empregada, pode-se concluir que:

1. devido as mínimas alterações encontradas durante o estudo, ambos os protocolos utilizados mostraram-se eficazes e seguros para realização de ovário-histerectomia em cães;
2. a diminuição da frequência cardíaca e aumento da pressão arterial média no GI deve-se à presença da xilazina na associação;
3. a anestesia peridural com ropivacaína é suficiente para a realização do procedimento de ovário-histerectomia em cadelas e mais indicado que a anestesia dissociativa com cetamina/xilazina/midazolam;
4. os protocolos anestésicos estudados não proporcionaram alterações paramétricas e hemogasométricas com significado clínico relevante.

8 REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, V.B; SOUZA, T.F.B.; VIVAN, M.C.R.; FERREIRA, J.Z.; FRADE, M.C.; PERRI, S.H.V.; OLIVA, V.N.L.S. Ropivacaína isolada ou associada à morfina, butorfanol ou tramadol pela via epidural em cadelas para realização de ovariosalpingohisterectomia. **Veterinária e Zootecnia**. v.20, p.111-123, 2013.

AMREIN R, HETZEL W. Pharmacology of dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil). **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**. Copenhagen. v. 92, n. 6, p. 6-15. 1990.

BOOTH, N.H. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p. 168-218.

AUSTIN, M.P.; MITCHELL, P.B. Psychotropic medication in pregnant women: treatment dilemmas. **Medical Journal Australia**. v. 169, p. 428:31, 1998.

BOVILL, J.G. Mecanismos de anestesia venosa. In: WHITE, P.F. **Tratado de Anestesia Venosa**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001. p. 42-51.

BRAZ, J.R.C. Monitorização da oxigenação e da ventilação. **Revista Brasileira Anestesiologia**. v.3, n. 46, p. 223-40, 1996.

BRANSON K.R. Injectable and alternative anesthetics techniques. In: THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G. J. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. cap. 11, p. 273-299.

BROWN, S.A., JACOBSON, J.D., HARTSFIELD, S.M. Pharmacokinetics of midazolam administered concurrently with ketamine after intravenous bolus or infusion in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics**. v.16, p. 419-25, 1993.

CHRISMAN, C.L. **Neurologia dos pequenos animais**. São Paulo: Roca, 1985. 432p.

CONZEMIUS, M.G.; HILL, C.M.; SAMMARCO, J.L.; PERKOWSKI, S.Z. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**. v.210, p.1619-1622, 1997.

CORTOPASSI, S.R.G.; CONTI, A. Anestesia em geriatria. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, p. 222-230.

CRUZ, M.L.; LUNA, S. P. L.; CLARK, R. M. O.; MASSONE, F.; CASTRO, G.B. Epidural anaesthesia using lignocaine, bupivacaine or a mixture of lignocaine and bupivacaine in dogs. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 24, n. 1, p. 30-32, 1997.

DART, C.M. Advantages and disadvantages of using alpha-2 agonists in veterinary

pratices. **Australian Veterinary Journal**.v. 77, n. 11, p. 720-22, 1999.

DELFINO, J.; PONTES,S.;GONDIM,D.; VALE, N. B. Estudo comparativo entre a bupivacaína 0,5% e ropivacaína 0,5% isobáricas na anestesia subaracnóidea para cirurgia ortopédica. **Revista Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro**, v. 49, n. 3, p. 160-164, 1999.

DELFINO, J.; DO VALE, N.B.; MAGALHÃES FILHO, E. Estudo comparativo entre a ropivacaína 0,5% e 0,75% isobáricas na anestesia subaracnóidea para cirurgia ortopédica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 3, p. 207-211, 2000.

DIBARTOLA, S. P. Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-base na clínica de pequenos animais. 3.ed. São Paulo: Roca, 2007, p.113.

DYSON, D.H., PETTIFER, G.R. Evaluation of the arrhythmogenicity of a low dose of acepromazine: comparison with xylazine. **Canadian Journal of Veterinary**, v.61, n.4, p.241-245, 1997.

DUKE, T. A new intravenous anesthetic agent: propofol. **Canadian Veterinary Journal**, v. 36, p. 181-183.1995.

DUPRAS, J.; VACHON, P.; CUVELLIEZ, S.; BLAIS, D. Anestesia of the New Zeland rabbit using the combination of tiletamine-zolazepam and ketamine-midazolam with or without xilazine. **Canadian Journal of Veterinary**.v.42, p. 455-60, 2001.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2010. p. 632.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G.; BERNARDI, M.M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. cap. 11. p. 129-139.

ENGLAND, G.C.W., CLARKE, L.W., GOOSENS, L. A comparison of the sedative effects of three α -2adrenoceptor agonists (romfidine, detomidine and xilazine) in the horse.**Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 15, p. 194-20, 1992.

FELDMAN, E.C., NELSON, R.W. The adrenal gland. In: **Canine and feline endocrinology and reproduction**. Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1996, p. 187-322.

GASPARINI, S.S.; LUNA, S.P.L.;CASSU, R.N.; UIECHI, E.; CROCCI, A.J. Anestesia epidural com ropivacaína, lidocaína ou associação de lidocaína e xilazina em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.37, n.2, p.418-424, mar-abr, 2007.

GASTHUYS, F., TERPSTRA, P., VAN DEN HENDE, C. Hyperglycemia and diuresis during sedation with detomidine in the horse. **Journal of the Veterinary Medical Association**, v. 34, p. 641-48, 1987.

GORENSTEIN, C.; POMPÉIA, S. Farmacocinética e farmacodinâmica dos benzodiazepínicos. In: BERNIK, M. A. **Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência**. São Paulo, Edusp, p. 29-44, 1999.

GRAF, B.M.; VICENZI, M.N.; MARTIN, E.; BOSNJAK, Z.J.; STOWE, D.F. Ketamine has stereospecific effects in the isolated perfused guinea pig heart. **Anesthesiology**, v. 82, p. 1426-37, 1995.

HALL, L.W. Premedication in canine anesthesia. **Canadian Practice**, v. 12, n. 4, p. 16-21. 1985.

HALL, L.M.; CLARKE, K.W.; TRIM, C.M. **Veterinary anaesthesia**. 10th ed. London: Saunders; 2001. 561 p.

HASKINS, S.C.; FARVER, T.M.; PATZ, J.D. Ketamine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v. 46:1855-60, 1985.

HASKINS, S.C.; FARVER, T.B.; PATZ, J.D. Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine. **American Journal of Veterinary Research**. v.47, p. 795-8, 1986.

HASKINS, S.C. Ventilação controlada e ventiladores mecânicos. In: Paddleford RR. **Manual de anestesia em pequenos animais**. São Paulo: Roca; 2001. p.127-41

HATSCHBACH, E.; MASSONE, F.; SANTOS, G.J.G; BEIER, S.L. Parametria da associação do midazolam ou diazepam em cães pré-tratados pela atropina e tratados pela dexmedetomidina e quetamina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.36, n.2, p.536-543, mar-abr, 2006.

JOHNSTON, M. Sedation and analgesia in equine practice. **Veterinary Practice**, v. 23, p. 5-7, 1991.

JONG, R.; BONIN, J. Benzodiazepines protect mice from local anesthetics and deaths. **Anesthesia & Analgesia**. v. 60, p. 385. 1981.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5. Ed. San Diego: Academic, p. 932. 1997.

KANNEGIETER, N.J. The use of romifidine as a sedative in the horse. **Australian Equine Veterinarian**. v. 11, n. 2, p. 495-512, 1993.

KELLY, W.R. **Diagnóstico clínico veterinário**. 3a ed. Rio de Janeiro: Discos CBS; 1986.

LATASCH, L.; FREYE, E. Opioid receptors-mediated respiratory effects and antinociception after S(+) – ketamine. **Acta Anesthesiology Belgica**. v. 44, n. 3, p. 93- 102. 1993.

LEMONICA, L., PEREIRA, S.M. Medicação pré-anestésica. In: CASTIGLIA, Y.M.M. **Temas de anestesiologia para uso de graduação em medicina**. São Paulo: UNESP, 1992. p.27-38.

LIN, H.C. BENSON, G.J., THURMON, J.C.;TRANQUILLI, W.I; OLION, W.A.; BEVIL, R.F. Influence of anesthetic regimens on the perioperative catecholamine responses associated with onychectomy in cats. **American Journal of Veterinary Research**.v.54, n.10, p.1721-1724, 1993.

LUMB, W.V.; JONES, E.W. **Veterinary anesthesia**. 2a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1996.

LUNA, S.P.L.; NOGUEIRA, C.S.; CRUZ, M.L.; MASSONE, F.; CASTRO, G.B. Romifidina or xilazina combined with ketamine in dogs premedicated with methrotrimepromazine. **Brazilian Journal Reseach Animal Science**. v. 3, n.2, p.19-25, 2000.

LUNA, S.P.L; CRUZ, M.L.; CARREGARO, A.; MARQUES JUNIOR, E. Estudo da romifidina ou xilazina associadas à cetamina em cães pré-tratados com atropina, submetidos ou não à ovário-histerectomia. **Revista Brasileira Ciência Veterinária**. v. 10, n.1, p. 34-8. 2003.

MARANHÃO, M.V.M.; VANONI, C.C.; SOARES, E.O.; CHAVES JÚNIOR. M.F.; GOUVEIA, A.C.S.; AMORIM, J.A.; DAMAZIO, F. Injeção intravascular acidental de ropivacaína. Relato de caso. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v.50, n.4, p.299-301, 2000.

MATSUKAWA, T.; SESSLER, D.I.; CHRISTENSEN, R.; OZAKI, M.; SCHROEDER, M. Heat flow and distribution during epidural anesthesia. **Anesthesiology**, v.83, p.961-967, 1995.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária, perguntas e respostas**. São Paulo: Roca; 2004.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária, farmacologia e técnicas**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2011. p. 448.

MCKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K.W. **Small animal anesthesia: canine and feline practice**. Missouri: Mosby; 1994. p.8.

MENDELSON, W.B. Neuropharmacology of sleep induction by benzodiazepines. **Neurobiology**. v.16, p. 221. 1996.

MIRENDA, J.; BROYLES, G. Propofol as used for sedation in ICU.**Chest**, v. 108, p. 539-548. 1995.

MORGAN, D. W. T.; LEGGE, K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous agent in cats and dogs. **Veterinary Record**, v. 124, n. 2, p. 31-33. 1989.

MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E.; SKARDA, R.T; BEDNARSKI, R.M. **Manual de anestesia veterinária**. 3a ed. São Paulo: Artmed; 2001. 432 p.

MUIR, W.W.; MORAIS, H.S.A. Acid-base balance: tradicional and modified approaches. In:_____. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 4 ed. Baltimore: Williams & Williams, 2007. p. 558-571.

PADDLEFORD, R.R. Drogas anestésicas. In: Paddleford R.R. **Manual de anestesia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2001. p. 644-8.

PETRIE, A.; WATSON, P. **Estatística em Ciência Animal e Veterinária**. 2ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 248.

PITHER, C.E.; EMANUELSSON, B.M.; REVENTLID, H.; WHITEHEAD, E.A.A comparison of the dynamics and pharmacokinetics of ropivacaine 7.5 mg/ml with and without epinephrine used for epidural anaesthesia in urological surgery. **Clinical Drug Investigation**, v.23, n.4, p.245-253, 2003.

POMPERMAYER, L.G.; MASSONE F.; NUNES, N.; PIROLO, J. Levomepromazina e atropine como medicações pré-anestésicas na anestesia pela associação tiletamina/zolazepam, em cães. **Ciência Rural**. v. 28, n.1, p. 65-70, 1998.

PLUMB, D. **Veterinary drug handbook**. White Bear Lake: Pharmavet, 1991, 668p.

REMILLARD, R.L., ROSS, J.N., EDDY, J.B. Variance of indirect blood pressure measurements and prevalence of hypertension in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v. 4, n. 52, p. 561-5, 1991.

RESENDE, M.L.; FARIAS, A.; BOLZAN, A.A.; FERREIRA, W.L.; LÉGA, E.;NUNES, N. Levomepromazina e acepromazina no bloqueio da arritmia induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo halotano. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 32, n. 3, p. 433-438. 2002.

RICHARDS, J.; MOEHLER, H.; HAEFLEY, W. Benzodiazepine binding sites: receptors or acceptors? **Trends Pharmacology Science**. v. 3, p.233. 1982.

RICHETER, J.J. Current theories about the mechanism of benzodiazepines and neuroleptic drugs. **Anesthesiology**. v.54, p. 66-72.1982

ROBINSON, E.P.; SANDERSON, S. L.; MACHON, R. G. Propofol: a new sedative hypnotic an esthetic agent. In: BONAGURA, J. D.; KIRK, R. W. **Kirs's Current Veterinary Therapy – XII Small Animal Practice**. 12. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. p. 77-81.

SANTOS, G.J.V.G. **Avaliação paramétrica das associações anestésicas: atropina-xilazina-cetamina, levomepromazina-zolazepam-tiletamina e levomepromazina-midazolam-cetamina em cães.** Aspectos nociceptivos e índice bispectral. [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista; 2003.

SANTOS, G.J.V.G.; HATSCHBACH, E.; MATTOS JUNIOR, E.; MASSONE, F. Parametric evaluation of methotrimeprazine-midazolam-ketamina and methotrimeprazine-midazolam-ketamina-xilazine combination in dogs. **Acta Cirurgica Brasileira.** v.21, n.5, p.304-9. 2006

SELMI, A.L.; FIGUEIREDO, J.P.; MENDES, G.M.; LAVOR, L.M.S.; MACHADO, P.M.L. Infusão contínua de propofol em gatos pré-medicados com cetamina midazolam. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** v, 57, n.3, p.295-9. 2005.

SERVIN, F.; DESMONTS, J.M.; HABERER, J.P.; COCKSHOTT, I.D.; PLUMMER, G.F.; FARINOTTI, R. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. **Anesthesiology.** v. 69, n. 6, p. 887-91. 1988.

SESSLER, D.I. Temperature monitoring. In: MILLER, R.D. **Anesthesia.** 5 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.1367-89.

SHORT, C.E. **Principles & Practice of Veterinary Anesthesia.** Baltimore: Willian& Wilkins, p. 669. 1987.

SILVA, B.M.; ALBUQUERQUE, V.B.; MAIA, C.A.A.; OLIVA, V.N.L.S. Ropivacaína isolada e associada ao fentanil ou ao tramadol, administrados pela via peridural em cães. **Ciência Rural,** Santa Maria, v.38, n.8, p.2197-2202, nov, 2008.

SIMONS, P.J.; COCKSHOTT, I.D.; DOUGLAS, E.J.; GORDON, E.A.; HOPKINS, K.; ROWLAND, M. Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14C-propofol. **Xenobiotica,** v. 4, p. 429-440. 1988.

SINCLAIR, M.D. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **Canadian Veterinarian Journal.** v. 44, n. 11, p. 887-97. 2003.

SLOVER, R.B., PHELPS, M.D. Opioid and nonopioid analgesic. In: BROWN, D.L. **Regional anesthesia and analgesia.** 1 ed., Philadelphia: WB Saunders, 1996, p. 143-156.

SMITH, M.; EADIE, M.; O'ROURKE, B. The pharmacokinetics of midazolam in man. **European Journal of Clinical Pharmacology.** v.19, p.271-8, 1981.

SOUZA, A.P.; CARARETO, R.; NUNES, N.; LEITE, A.V.; PAULA, D.P. Eletrocardiografia de cães anestesiados com cetamina-S ou cetamina. **Ciência Rural.** v. 32, n. 5, p. 787-91. 2002.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIAC, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p.129-139.

STEPIEN, R.L.; BONAGURA, J.D.; BEDNARSKI, M.; MUIR III, W.W. Cardiorespiratory effects of acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.56, n.1, p.78-84, 1995.

TEIXEIRA NETO, F.J. Equilíbrio ácido-base e eletrólitos em anestesiologia. In: **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. Cap.21, p.247-268.

THURMON, J.C.; TRANQUILI, W.J.; BENSON, G.J. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: LUMB, W.Y; JONES, E.W. **Veterinary anesthesia**. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2007: cap.8, p.183-209.

VALADÃO, C.A.A.; PACCHINI, C.E. Efeitos cardiorrespiratórios da tiletamina em cães hipovolêmicos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 53, n. 1, p. 44-51. 2001.

VALADÃO, C.A.A. Anestésicos dissociativos. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca; 2010. p. 165-73.

VITANEN, R. Pharmacology of detomidine and other alpha 2 adrenoceptor agonist in the brain. **Acta Veterinaria Scandinavica**.v.82, n.1, p.35-46. 1986.

WHITE, P.F. Propofol. In: _____. **Tratado de Anestesia Venosa**. Artmed: Porto Alegre, 2001. p. 121-175.

WOLFF, A.P.; HASSELSTROM, L.; KERKKAMP, H.E.; GIELEN, M.J. Extradural ropivacaine and bupivacaine in hip surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 74, n. 4, p. 458-460, 1995.

ZORAN, D.L.; RIEDESEL, D.H.; DYER, D.C. Pharmacokinetics of propofol in mixedbreed dogs and greyhounds. **American Journal Veterinary Research**, v. 54, n. 5, p. 755-60. 1993.

ZORUMSKI, C.F.; ISENBERG, K.E. Insights into the structure and function of gaba-benzodiazepine receptors: ion channels and psychiatry. **American Journal of Psychiatry**. v.148. n. 2, p. 162-173. 1991.