



CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

GUSTAVO DYEGO DOS SANTOS DO NASCIMENTO

Avaliação da Neuroleptoanalgesia com associação da acepromazina e meperidina em cães submetidos à anestesia geral inalatória com Isoflurano em diferentes procedimentos cirúrgicos eletivos

São Luís

2016

GUSTAVO DYEGO DOS SANTOS DO NASCIMENTO

Avaliação da Neuroleptoanalgesia com associação da acepromazina e meperidina em cães submetidos à anestesia geral inalatória com Isoflurano em diferentes procedimentos cirúrgicos eletivos

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual do Maranhão como requisito para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Jose Ribamar da S. Junior

São Luís

2016

Nascimento, Gustavo Diego dos Santos do.

Avaliação da neuroleptoanalgesia com associação da acepromazina e meperidina em cães submetidos à anestesia geral inalatória com isoflurano em diferentes procedimentos cirúrgicos eletivos / Gustavo Diego dos Santos do Nascimento. – São Luís, 2017.

40p.

Monografia (Graduação) – Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual do Maranhão, 2017.

Orientador: Prof. Dr. José Ribamar da Silva Júnior.

GUSTAVO DYEGO DOS SANTOS DO NASCIMENTO

Avaliação da Neuroleptoanalgesia com associação da acepromazina e meperidina em cães submetidos à anestesia geral inalatória com Isoflurano em diferentes procedimentos cirúrgicos eletivos

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual do Maranhão como requisito para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária.

Aprovada em: ____ / ____ / 2016.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jose Ribamar da S. Junior
(Orientador)

Prof. Dr. Luiz Carlos Rêgo Oliveira
(1º membro)

M.V Mestrando em Ciência Animal Dglan Firmo Dourado
(2º membro)

RESUMO

Avaliaram-se os efeitos da neuroleptoanalgesia sobre as funções cardiorrespiratórias em cães induzidos com associação de cetamina/diazepam ou cetamina/midazolam, submetidos à anestesia geral pelo isoflurano. Para tal, foram empregados cães de ambos os sexos, adultos e saudáveis clinicamente. Para eliminar interferências relativas à idade, peso, procedimentos, agentes de indução e sexo, garantindo a homogeneidades dos grupos, foi utilizado o delineamento experimental em blocos casualizados. Os cães foram separados em dois grupos (G1 e G2), onde o G1, os animais receberam, na MPA, acepromazina (AC) (0,05mg/kg/IM), sem associação com opióide e no G2, administrou-se meperidina (3mg/kg) associada a AC, por via intramuscular. Decorridos 15 minutos, induziu-se à anestesia com administração intravenosa de Cetamina (2mg/kg) e benzodiazepínicos (midazolam ou diazepam 0,5mg/kg). Ato contínuo, os cães foram submetidos à anestesia inalatória com Isoflurano, diluído em oxigênio, através de circuito anestésico com reinalação parcial dos gases com fluxo diluente de 50ml/O₂/kg/minuto. Foram avaliados parâmetros fisiológicos, relativo às frequências cardíacas (FC), Respiratória (FR), pressões arteriais (mm/Hg): sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) e saturação de oxigênio (SatO₂). Para avaliação do eletrocardiograma, foi empregado eletrocardiógrafo computadorizado e foram observados os valores referentes à amplitude da onda P (PmV – em milivolts [mV]), duração da onda P (Ps – milissegundos[ms]), duração do intervalo PR (ms), duração do complexo QRS (ms), duração do intervalo QT(ms), amplitude da onda R(mV), todos na velocidade de 25mm/s na derivação DII com ganho N). O emprego da NLA, neste estudo, não causou alterações significativas nas variáveis cardiorrespiratórias avaliadas, trazendo mais conforto aos pacientes no tocante a qualidade de indução, portanto o uso de técnicas de NLA antes da anestesia geral deve ser indicado nas cirurgias eletivas.

ABSTRACT

The aim of this work was to evaluate the neuroleptanalgesy effects over the cardiorespiratory system changes of dogs induced with ketamine and benzodiazepines, submitted to anesthesia by isoflurane. For that, thirty-six healthy adult dogs, males and females were used. A randomized complete block design was used to eliminate interferences related to age, weight, procedures, induction agents and sex, and the heterogeneity of the groups was reduced. The dogs were separate in two groups G1 and G2. G1 no received opioid in MPA, while G2 received meperidine (3mg/kg) associated with acepromazine (0,05mg/kg), applied intravenously. After 15 minutes the general anesthesia was induced with intravenously administration of combination of ketamine(2mg/kg) and benzodiazepines (0,05mg/kg). The dogs were submitted to inhalatory anesthesia with isoflurane. diluted in oxygen, through an anesthetic circuit with partial rebreathing of the gases with a diluent flow of 50ml/O₂/kg/min. During surgery, animals that had blood pressure 25% above baseline received 4mg/kg of intravenous Fentanyl and were withdrawn from the study. Physiological parameters such as: heart rate (HR) in beats per minute, respiratory rate in breaths per minute, arterial pressures: systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean (MAP), oxygen saturation in red blood cells (SatO₂). To evaluate the electrocardiogram, a computerized electrocardiograph was used and the values for P wave amplitude (PmV—in millivolts [mV]), P wave duration (Ps - milliseconds [ms]), PR , Duration of the QRS complex (ms), duration of the QT interval (ms), amplitude of the R wave (mV), were used velocity of 25mm/s in the DII lead with gain N). NLA in this study did not cause significant changes in the cardiorespiratory system variables evaluated, bringing more comfort to patients regarding the quality of induction, so the use of NLA techniques before general anesthesia should be used in routine of elective surgeries.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1. Evolução dos valores médios (\pm DP), no decorrer dos tempos de avaliação, da frequência cardíaca (FC/bpm) de cães Pré-medicados (G2) ou não (G1) com meperidina e submetidos à indução com Cetamina e benzodiazepínicos e mantidos com Isoflurano. ** Diferem estatisticamente pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).22
- Figura 2. Evolução dos valores médios (\pm DP), no decorrer dos tempos de avaliação, das pressões arteriais: sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) de cães Pré-medicados (G2) ou não (G1) com meperidina e submetidos à indução com Cetamina e benzodiazepínicos e mantidos com Isoflurano. ** Diferem estatisticamente pelo teste de Tukey ($p < 0,05$) em relação ao tempo T1.24
- Figura 4. Evolução dos valores médios (\pm DP), no decorrer dos tempos de avaliação, da frequência respiratória (FR/rpm) de cães Pré-medicados (G2) ou não (G1) com opióides e submetidos à indução com Cetamina e benzodiazepínicos e mantidos com Isoflurano. ** Diferem estatisticamente pelo teste de Tukey ($p < 0,05$) em relação ao tempo T1.....26
- Figura 5. Evolução dos valores médios (\pm DP), no decorrer dos tempos de avaliação, da saturação de oxigênio nas hemácias (SatO_2) de cães Pré-medicados(G2) ou não (G1) com opióides e submetidos à indução com Cetamina e benzodiazepínico e mantidos com Isoflurano. ** Diferem estaticamente pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). .27

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Tempos de avaliação das variáveis fisiológicas: frequência cardíaca (FC), parâmetros eletrocardiográficos (ECG), frequência respiratória (FR), pressões arteriais: sistólica (PAS) diastólica (PAD) e média (PAM), saturação de oxigênio nas hemácias (SatO₂) no decorrer dos tempos: T1 – Antes da MPA; T2 – após a MPA; T3 – após a indução; T4 – 5 minutos pós-indução; T5 – 10 minutos pós-indução; T6 – 15 minutos pós-indução; T7 – 20 minutos pós-indução; T8 – 25 minutos pós-indução; T9 – 30 minutos pós-indução.....20
- Tabela 2. Comparativo dos valores médios, no decorrer dos tempos e entre grupos, das variáveis eletrocardiográficas: amplitude da onda P(PmV – em milivolts[mV]), duração da onda P(Ps – milissegundos[ms]), duração do intervalo PR (ms), duração do complexo QRS (ms), duração do intervalo QT(ms), amplitude da onda R(mV), de cães Pré-medicados (G2) ou não (G1) com opióides e submetidos à indução com Cetamina e benzodiazepínico e mantidos com Isoflurano.....25
- Tabela 3. Comparativo dos valores médios, no decorrer dos tempos e entre grupos, de: Frequência cardíaca (FC/bpm), das pressões (mm/Hg): arterial sistólica (PAS), arterial diastólica (PAD) e média (PAM) de cães Pré-medicados (G2) ou não (G1) com opióides e submetidos à indução com Cetamina e benzodiazepínico e mantidos com Isoflurano.38
- Tabela 4. Comparativo dos valores médios, no decorrer dos tempos e entre grupos, de: Frequência respiratória (FR/rpm), e saturação de oxigênio nas hemácias (SatO₂) das pressões (mm/Hg): arterial sistólica (PAS), arterial diastólica (PAD) e média (PAM) de cães Pré-medicados (G2) ou não (G1) com opióides e submetidos à indução com Cetamina e benzodiazepínico e mantidos com Isoflurano.....39

LISTA DE SIGLAS

CAM	Concetração mínima alveolar
DBC	Delineamento Experimental em Blocos Casualizados
DC	Débito Cardíaco
FC	Frequência Cardíaca
GABA	Ácido gama-aminobutírico
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
MPA	Medicação Pré-anestésica
NLA	Neuroleptoanalgesia
OSH	Ovariosalpingohisterectomia
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
SNC	Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS.....	10
2.1 OBJETIVO GERAL:	10
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	10
3 REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1 NEUROLEPTOANALGESIA.....	11
3.2 ACEPROMAZINA	11
3.3 MEPERIDINA	13
3.4 CETAMINA	15
3.5 BENZODIAZEPÍNICOS	15
3.5.1 Diazepam.....	16
3.5.2 Midazolam.....	17
3.6 ISOFLURANO.....	18
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	19
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
6 CONCLUSÕES.....	29
REFERÊNCIAS.....	30
APÊNDICE.....	38

1. INTRODUÇÃO

A neuroleptoanalgesia (NLA) é um estado de depressão do sistema nervoso central e analgesia produzido pela associação de um agente neuroléptico a um opioide (BREARLEY, 1994), podendo ser ainda definida como um estado de sedação com intensa analgesia, sem perda, porém, da consciência e com ausência, portanto, da narcose, fato que a diferencia da anestesia geral (MASSONE, 2014).

Há muito tempo, a NLA, vem sendo usada em Anestesiologia Veterinária, como técnica de medicação pré-anestésica (MPA), visando o bem estar dos animais domésticos, e o controle da dor, em todos os tempos operatórios. Sendo assim, uma das principais vantagens da NLA é promover tanto a sedação, quanto a analgesia, mais evidente do que o uso isolado destes agentes, os sedativos e os analgésicos. Estes objetivos tem impulsionado o estudo de novas técnicas e associações anestésicas, capazes de nortear o Médico Veterinário Anestesiologista para a escolha mais sensata de protocolos, frente às necessidades de cada paciente, bem como ao procedimento cirúrgico requerido (BARBOSA et al., 2015).

Neste aspecto, o relato frequente do uso de agentes analgésicos, dentre eles, os opióides, tem sido encontrado na literatura especializada (LASCELLES et al., 1997; SANATANA et al., 2010; VETORATTO;BACCO, 2011; RUIZ et al., 2015) sempre dissertando sobre as implicações da utilização destes agentes e dos efeitos adversos ocasionados pelos mesmos quando do uso isolado ou associado a agentes anestésicos nas técnicas de NLA ou não.

Todavia as ocorrências de alterações nas variáveis fisiológicas, rotineiramente avaliadas, são pouco descritas no contexto geral de todos os procedimentos anestésicos, ou seja, as ocorrências, destas alterações, em situações clínica-cirúrgicas reais, são pouco relatadas, desta forma este trabalho objetiva avaliar as alterações em algumas variáveis fisiológicas de cães submetidos à NLA ou não sob anestesia geral durante a rotina de atendimento de um serviço móvel de Anestesia Veterinária em cirurgias eletivas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

- 2.1.1 Avaliar as variáveis cardiorrespiratórias decorrentes do uso de uma técnica de Neuroleptoanalgesia em cães induzidos com a associação de cetamina e benzodiazepínico e mantidos com Isoflurano em cirurgias eletivas.

2.2 Objetivos Específicos:

- 2.2.1 Avaliar alterações nas pressões arteriais, parâmetros de eletrocardiografia, saturação de oxigênio nas hemácias, frequência respiratória em cães pré-medicados ou não com técnica de Neuroleptoanalgesia, realizada com a associação de acepromazina e meperidina, e anestesiados com a associação de cetamina e benzodiazepínico e mantidos com Isoflurano em cirurgias eletivas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 NEUROLEPTOANALGESIA

O estado de depressão e analgesia do SNC produzido por um tranquilizante neuroléptico e um opióide é referido como neuroleptoanalgesia. Essa combinação oferece muitas vantagens, sendo principal efeito promover mais estabilidade cardiovascular e melhor controle da profundidade anestésica (Cornick & Hartsfield 1992). A diminuição dos requisitos para potentes agentes inalatórios e melhor recuperação, tal como relativa analgesia pós-operatória são também vantajosas (Sawyer, 2008).

A proporção dos dois fármacos pode variar sob diferentes situações. Permitindo ao anestesista aumentar a proporção do tranquilizante em diferentes situações. Por exemplo, em cães jovens, ou diminuir a dose em pacientes idosos e de alto risco. Pode-se também optar por usar tranquilizantes menores, como o diazepam ou midazolam, juntamente com um opióide para conseguir o efeito desejável. O opióide pode então ser usado durante todo o procedimento, com baixas doses de anestésico inalatório, técnica comumente utilizada na rotina veterinária. (Sawyer, 2008).

3.2 ACEPROMAZINA

Acepromazina é um derivado 2-acetil derivado da promazina e tem o nome químico 2-acetil-10-(3-dimetilaminopropil) fenotiazina. É preparado como maleato, um cristalino amarelo sólido. É metabolizado no fígado e metabólitos conjugados e não-conjugados são excretados na urina. Alguns destes metabólitos são detectáveis por um período considerável (McGree et al., 2013). Apesar de disponível há mais de 50 anos, continua a ser amplamente utilizado como medicamento para tranquilização, premedicação, e várias outras indicações não anestésicas. Continua a ser tema de grande número de publicações científicas.

Como todas as fenotiazinas, com doses baixas há efeitos sobre o comportamento e, à medida que a dose é aumentada há efeito de tranquilização, mas a curva dose-resposta atinge rapidamente seu pico, mesmo após doses mais elevadas não há alteração nessa curva. Entretanto, alongar a sedação aumenta as chances de efeitos adversos (Tobin & Ballard, 1979). O aumento adicional de doses pode causar excitação e efeitos extrapiramidais. Um efeito calmante sobre o comportamento de animais excitados pode ser observado até mesmo em doses inferiores a 0,03mg/kg, tornando a acepromazina um fármaco suscetível de abuso,

especialmente em lugares sem supervisão, no campo e em esportes praticados por equinos. A duração da ação é dose-dependente, mas pode ser prolongada. A sedação que se observa na clínica é em média de 4-6 horas após doses de 0,02mg/kg. Em geral, a sedação aparente não é tão grande quanto a que pode ser obtidos com α_2 agonistas, embora proprietários de cães de porte grande frequentemente se queixem de que seus animais sofrem efeito de sedação durante vários dias após administração de acepromazina. Apesar disso, existem muitas situações em que a acepromazina é o fármaco sedativo de escolha. (Clarke & Trim, 2014a)

As doses clínicas de acepromazina tem pouco efeito sobre a respiração; animais tranquilizados podem respirar mais lentamente, mas o volume-minuto respiratório é inalterado. Em todas as espécies, a acepromazina, como todo fenotiazínico, causa diminuição da pressão arterial. A redução da pressão arterial é bem tolerado em pacientes saudáveis, mas pode não ser assim em animais em estado de choque ou animais hipovolêmicos. Os efeitos das doses clínicas de acepromazina na frequência cardíaca são geralmente mínimos, os investigadores encontraram uma ligeira elevação (KERR ET AL., 1972; MACKENZIE & SNOW, 1977; PARRY ET AL., 1982) ou nenhuma alteração (MUIR ET AL., 1979). No entanto, Popovic et al. (1972) relataram que a acepromazina administrada em cães na dose de 0,1 mg/kg IM, causou bradicardia e até mesmo controle sinoatrial.

Gonçalves et al. (2009) não observaram alterações significativas na FC de cães tratados com acepromazina nas doses de 0,1, 0,05 e 0,025 mg/kg, pela via intravenosa. Por outro lado, neste mesmo estudo, houve redução de 16%, na PAS, avaliada 15 minutos após aplicação do fármaco, nos cães que receberam 0,05 mg/kg de acepromazina. Monteiro et al. (2009) não detectaram redução significativa da frequência de pulso, PAS e frequência respiratória (f), em cães tranquilizados com acepromazina na dose de 0,05 mg/kg.

Stepien et al. (1995), relataram que, em cães conscientes, o VS, o DC e a PAM reduzem 20-25% após administração de acepromazina. No entanto, Buhl et al. (2007) citam que a administração de acepromazina pode incrementar ou reduzir o débito cardíaco, sendo estas variações correlacionadas com relatos de aumento ou depleção na FC.

3.3 MEPERIDINA

Os opióides têm sido utilizados como analgésicos em seres humanos nos últimos 2000 anos. O ópio é a base dos opióides, derivado da papoula (*Papaver somniferum*), sendo seu principal componente ativo a morfina. Hoje existe uma vasta gama de opióides naturais e sintéticos disponíveis.

A meperidina (ou petidina) é um opióide sintético que por ser estruturalmente semelhante à morfina, atropina, cocaina e histamina exerce diversos efeitos farmacológicos, como atividade analgésica, espamolítica, de anestesia geral e anti-histaminica suave (Korolkovas, 2008). A meperidina tem um início rápido de ação (aproximadamente 10 minutos) e uma curta duração de ação de até 2 horas em pequenos animais. A administração desse fármaco por via intravenosa causa liberação de histamina e sinais de anafilaxia. Por esta razão, só deve ser administrado por via intramuscular. A meperidina é menos susceptível de produzir bradicardia quando se comparada com outros opióides, uma vez que sua estrutura química é similar à da atropina (Clarke & Trim, 2014b).

Os efeitos da meperidina nos sistemas cardiovascular, respiratório e gastrointestinal são semelhantes aos efeitos causados pela morfina, mas como regra geral, a meperidina não estimula quimiorreceptores no cérebro que induzem náusea, vômitos ou defecação. Já que analgesia tanto no cão como no gato é fornecida por menos de 60 minutos, este fármaco é mais indicado para analgesia e sedação pré-anestésica do que em tratamento da dor pós-operatória. Para esse efeito, a dose média de 3-10mg/kg pode ser administrada IM juntamente com um anticolinérgico e repetida a cada 2-3 horas. (Dobromyskyj 2000)

3.4 CETAMINA

A molécula de cetamina existe como dois isômeros ópticos, e a sua mistura racêmica é atualmente a mais usada clinicamente. Está disponível em 10, 50 e 100mg/ml. A cetamina promove um estado anestésico caracterizado por dissociar o sistema tálamo-cortical do sistema límbico e, devido a isto, é denominada como um anestésico dissociativo (GARCIA, 2007; RIVIERE e PAPICH, 2009). É um agente anestésico de alta lipossolubilidade que se liga fracamente às proteínas plasmáticas (SERVIN, 2003). O molécula de cetamina sofre metabolização no fígado e, em menor proporção, nos rins, intestinos e pulmões, sendo transformada em norcetamina, o seu metabólito ativo (NOPPERS, 2010). Segundo Lin (2013) e Kovalcuka et al. (2013) os agentes dissociativos podem elevar o tônus muscular e induzir movimento espontâneo e recuperação anestésica com reações desagradáveis, por isso, para

reduzir estes efeitos indesejáveis os anestésicos dissociativos, quase sempre, são usados em associação com outros fármacos, como os benzodiazepínicos. Segundo Bettschart e Larenza (2007), quando a cetamina é administrada como parte de um protocolo de anestesia balanceada, permite a redução do requerimento de anestésicos, mantendo os parâmetros hemodinâmicos estáveis.

A sintetização da cetamina aconteceu no mesmo período que o halotano e o metoxiflurano estavam causando grande impacto na anestesia veterinária. A maioria dos profissionais usavam pentobarbital, o que parecia ser um passo importante numa vantagem quando se comparava os efeitos da cetamina quando administrada IM. Simples mas perigoso rótulo foi colocado sobre a cetamina. A experiência quando o fármaco foi administrado sozinho em doses elevadas ocasionaram reações de emergência, recuperações prolongadas, efeitos renais e cardiovasculares indesejáveis e suspeita de falta de analgesia visceral (SHORT, 1987). Mesmo com esses efeitos colaterais alguns profissionais diziam que a cetamina preencheu um vazio na rotina veterinária, chamando-o de excelente anestésico mesmo sem nenhuma investigação para apoiar essa afirmação (MYERS 1973). No início do seu desenvolvimento, advertiu-se que a cetamina não devia ser administrada isoladamente em cães (BREE et al 1972). Devido sua capacidade questionável de promover analgesia visceral, não foi aconselhável o uso de cetamina isoladamente em OSH ou qualquer outro procedimento cirúrgico abdominal (HASKINS et al., 1975).

O papel da cetamina na anestesia clínica mudou como resultado da evolução dos conceitos de seu mecanismo de ação, vantagens e vias de administração alternativas e uma melhor compreensão de como usar o fármaco com sedativos, hipnóticos e analgésicos. Suplementação com fármacos, incluindo opióides, benzodiazepínicos e agonistas dos receptores α_2 foram encontrados para reduzir muitos efeitos secundários indesejáveis e por isso, a cetamina encontrou muitas aplicações úteis na prática veterinária. A revisão atual da literatura mostra que a cetamina pode ser usada de muitas maneiras diferentes, mas não como um anestésico isolado.

Em relação aos efeitos no sistema cardiovascular, a cetamina pode provocar aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do consumo miocárdico de oxigênio (OLIVEIRA et al., 2004; MORRIS et al., 2009; GREEN et al., 2011; FAYYAZ et al., 2009).

O mecanismo inotrópico positivo da cetamina se dá por inibição da receptação de catecolaminas na junção neuroefetora, favorecendo a estimulação de adrenoreceptores beta

(COOK et al., 1991). No entanto, embora concentrações clínicas não costumam ter um inotrópico negativo, a cetamina diminui funções sistólica e diastólica em caso de doença isquêmica (GELLISEN 1996; JAKCOBSEN et al.,2010). Por outro lado, em humanos saudáveis, comprovou-se efeito inotrópico negativo direto, dependente da dose de cetamina, com ou sem falência do miocárdio (SPRUNG et al 1998). A cetamina reduz a contratilidade cardíaca ao diminuir a entrada de cálcio através dos canais tipo L, tornando menor a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático e a sensibilidade de troponina C ao cálcio (KONGSAYREEPONG et al., 1993). A inibição dos canais de cálcio dependentes de voltagem, com consequente inibição da liberação intracelular de cálcio, produz vasodilatação direta, o que explica a possibilidade da cetamina causar redução da pressão arterial. Thiesen (2010) em um estudo em cães anestesiados com sevoflurano e tratados com cetamina S+ (6 mg/kg IV) observou manutenção dos valores de FC após aplicação de cetamina, no entanto os valores de PAS e PAM, foram inferiores aos basais 10 minutos após aplicação de cetamina, porém após 20 minutos e até o final das avaliações (120 minutos) os valores voltaram a ser semelhantes aos valores basais.

3.5 BENZODIAZEPÍNICOS

Os compostos benzodiazepínicos exercem seu principal efeito sedativo através da depressão do sistema límbico e suas propriedades de relaxamento muscular através da inibição de neurônios em nível de espinha dorsal. Eles agem seletivamente em receptores GABAA no SNC. Não ativam diretamente o receptor, mas elevam a resposta do GABA por aumentar a frequência da abertura dos canais de Cl⁻, portanto aumenta a potencialização da inibição neural que é mediada por este transmissor (Oikkola & Ahonen, 2008).

Os benzodiazepínicos sofrem metabolismo hepático por vários sistemas de enzimas microsossomais diferentes, com o fármaco principal e seus metabólitos ativos possuindo uma elevada afinidade para a ligação às proteínas plasmáticas. Os metabólitos ativos, tal como ocorre com o diazepam, são biotransformados mais lentamente, resultando em uma maior duração da ação. Em contraste, quando medicamentos como o midazolam, que são inativados pela reação inicial de a-hidroxilação, há uma duração muito mais curta de ação, devido à falta de metabólitos ativos extensa ligação proteica em cães (Court e Greenblatt 1992).

É impossível induzir a anestesia com benzodiazepínicos usados de maneira isolada em animais saudáveis (Lees, 1979). Os benzodiazepínicos são geralmente utilizados em combinação com outros fármacos depressores do SNC para produzir anestesia e evitar efeitos

convulsivos e propriedades alucinatórias da cetamina. Os benzodiazepínicos causam mínima depressão cardiovascular e respiratória, embora possam aumentar os efeitos depressivos de outros anestésicos (Clarke & Trim, 2014c)

Dos fármacos benzodiazepínicos disponíveis, diazepam e midazolam têm sido os mais utilizados em anestesia veterinária.

3.5.1 Diazepam

Diazepam é um benzodiazepínico insolúvel em água e soluções para injeções que contenham solventes tais como propilenoglicol, etanol e benzoato de sódio em ácido benzoico. Injeção intravenosa de muitas preparações provoca tromboflebites devido a estes solventes. Uma preparação de emulsão não é irritante para veias e é menos doloroso na injeção. Em humanos a meia-vida de eliminação foi relatado como 43 horas. Em contraste, no cão é mais curto, às 3 horas e 12 minutos (LOSCHER & FREY, 1981). Em doses clínicas o diazepam não tem efeito significativo sobre a circulação ou atividade respiratória, entretanto produz relaxamento muscular. Possui baixa toxicidade e grandes doses dadas a cães por longos períodos não produzem alterações na função metabólica. O tem um papel importante na prática veterinária no controle de convulsões de qualquer origem. Contudo, como a maioria dos benzodiazepínicos, os efeitos sedativos e hipnóticos do diazepam parecem ser mínimos e, portanto, o uso isolado para fins hipnóticos em cães não tiveram êxito.

O principal uso anestésico de diazepam é como elemento de combinação em protocolos anestésicos, seja como pre medicação ou em combinação com outros agentes. Em animais doentes, que são mais propensos à sedação, reduz-se a dose do agente anestésico, subsequente se faz necessária combinação com opióides para indução anestésica, promovendo boa estabilidade cardiovascular (PSATHA et al., 2011). A combinação com a cetamina mostra-se útil por reduzir alucinações, que demonstra estar associado a este agente anestésico dissociativo, sendo usada em várias espécies.

Segundo Pandit et al. (2008) os benzodiazepínicos promovem poucos efeitos sobre as funções cardiovasculares dos animais, mantendo FC e DC, mas podem provocar depressão respiratória e redução da pressão arterial. Morris et al. (2009) citam que associação cetamina/diazepam, devido aos poucos efeitos acima citados, é uma ótima escolha para indução anestésica em pacientes com comprometimento hemodinâmico.

White et al. (2001) observaram redução da frequência cardíaca e pressão arterial média, em relação aos valores basais em cães pré medicados com acepromazina (0,03 mg/Kg) e metadona (0,2 mg/Kg) e que foram submetidos a indução anestésica com cetamina (5

mg/Kg) e diazepam (0,5 mg/Kg), neste estudo ainda observou-se que a indução com diazepam/cetamina promoveu manutenção dos valores de FR e foi melhor, neste sentido, quando comparada aos cães induzidos com tiopental.

3.5.2 Midazolam

O midazolam é um benzodiazepínico solúvel em água, produzindo uma solução de pH de 3,5. A solução aquosa não é dolorosa na injeção intravenosa e não causa tromboflebite. Midazolam é metabolizado no fígado. Nos seres humanos, sua meia-vida de eliminação é consideravelmente menor do que a do diazepam, portanto, é menos cumulativo e possui recuperação mais rápida. Em cães, a meia-vida de eliminação foi mensurada em 77-98 minutos (Hall et al., 1988; Court & Greenblatt, 1992), também mais curto do que o efeito observado no diazepam.

Em humanos, o midazolam é comumente usado para tratar convulsões, prémedicação anestésica, como infusão para sedação em cuidados intensivos, e como injeção IV para induzir a sedação profunda. (Court & Greenblatt, 1992). Em contraste com os seres humanos, em animais adultos saudáveis, a indução com midazolam IV usado sozinho se torna difícil e pode ocasionar reações adversas e excitação (Covey-Crump & Murison, 2008). No entanto, em animais doentes, ou quando combinados com agentes como opióides ou cetamina, boa hipnose pode ser alcançada, e o midazolam em combinação com outros agentes tem um papel importante na anestesia de todas as espécies (Clarke & Trim, 2014b). Existem poucos estudos em animais sobre o uso do midazolam como agente único em anestesia, mas há muitas publicações detalhando seu uso em combinação com outros analgésicos/anestésicos.

Os benzodiazepínicos não promovem efeitos cardiovasculares periféricos importantes, no entanto, o midazolam pode ocasionar ligeira queda da pressão arterial decorrente da diminuição da resistência vascular periférica, sendo os demais parâmetros preservados (CORTOPASSI e FANTONI, 2010).

Seo et al. (2014) avaliaram os efeitos da administração de midazolam (0,2mg/kg IV), em cães hípidos pré medicados com butorfanol (0,2 mg/kg IV) observando manutenção dos valores de FC, PAS, PAD, PAM, pH e gases sanguíneos quando os valores foram comparados com a avaliação basal e após butorfanol.

3.6 ISOFLURANO

O isoflurano é um isômero estrutural do enflurano e existe como uma mistura racêmica de dois isômeros ópticos (Stevens, 1972). A alta volatilidade do isoflurano, aliada à sua relativa baixa solubilidade no sangue e tecidos acarretam em indução e recuperação anestésica mais rápida do que em doses equipotentes de halotano, e sua baixa solubilidade em tecido adiposo evita acumulação em indivíduos obesos. Durante a manutenção anestésica, é fácil manter a estabilidade ou alterar a profundidade. Provoca sinais clínicos semelhantes aos do halotano. No entanto, o isoflurano tem um cheiro pungente e é irritante para as vias aéreas, causando secreções e tosse. Por isso não é indicado para indução com máscara em seres humanos (Clarke & Trim, 2008d)

Wade & Stevens (1981) e Eger (1984) descreveram que a depressão respiratória causada pelo isoflurano é maior quando se comparada ao halotano, mas a estimulação cirúrgica ajuda a equilibrar isso. O isoflurano causa uma diminuição da pressão arterial e resistência vascular, em doses próximas da CAM, há pouca depressão do miocárdio, frequência cardíaca equilibrada a níveis aceitáveis, ou mesmo (dependendo da espécie), aumento do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo. Comparando com o halotano, sob isoflurano diluído em oxigênio, as mucosas se apresentam rosadas, sinal de bom fluxo sanguíneo periférico. Sob valores de CAM mais elevados, depressão cardíaca pode ocorrer, embora o débito cardíaco seja às vezes mantida pelo aumento da frequência cardíaca. O isoflurano não sensibiliza o miocárdio para arritmias produzidas pela adrenalina.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Para realização do trabalho foram utilizados cães provenientes da rotina de atendimento de um serviço móvel de Anestesia Veterinária. Os cães foram submetidos a diversos procedimentos eletivos (tartarectomia, OSH, orquiectomia, mastectomias parciais). Para divisão dos grupos, os animais foram separados em categorias de: idade (anos) (jovens: 0-2; adultos: 2 a 7 e idosos: acima de 7), peso (kg): 0-9; 9-18; acima de 18, procedimentos, agentes de indução e sexo. Para eliminarem-se as interferências relativas aos fatores citados anteriormente e diminuir a heterogeneidade dos grupos, utilizou-se o delineamento experimental em blocos casualizados (DBC), de forma que os dois grupos tivessem as mesmas condições.

Foram utilizados 36 cães divididos em dois grupos, sendo G1 (18) – neste grupo os cães não receberiam um opióide na MPA, e no G2 (18) – os cães receberiam um opióide na MPA constituindo uma NLA. Todos os animais estavam em condições clínicas satisfatórias, sendo classificados quanto ao risco anestésico em no máximo ASA II. Os animais foram submetidos a jejum sólido e hídrico de 12 e 6h respectivamente. Em todos os grupos os animais foram sedados (MPA) com acepromazina (0,05mg/kg/IM) e induzidos com Cetamina (2mg/kg/EV) e um Benzodiazepínico (diazepam ou midazolam [0,5mg/kg/EV]), em ato contínuo os animais foram intubados com sonda oro-traqueal compatível ao diâmetro da traqueia e mantidos sob anestesia geral inalatória com Isoflurano em circuito com reinalação parcial dos gases com fluxo diluente de 50ml/O₂/kg/minuto. Todos os animais receberam, no pré-operatório, antibioticoterapia adequada a sua situação clínica e ao final do tempo de avaliação doses de analgésicos (meloxicam [0,2mg/kg/EV]; Dipirona [25mg/kg/EV] e Tramadol [4mg/kg/IM]). Durante a cirurgia se a pressão arterial sistólica se elevasse em 25% dos valores basais, os animais receberiam dose de Fentanil (4µg/kg/EV) e os cães seriam retirados do estudo. Todos os animais foram acomodados na mesa cirúrgica sob colchão térmico para manutenção da temperatura corpórea, desta forma a mesma foi monitorizada, mas não

registrada, já que a intenção era de que os animais não desenvolvessem hipotermia durante os procedimentos.

O opióide de escolha para constituir a técnica de NLA foi à meperidina (3mg/kg/IM) aplicada junto com a acepromazina nos animais do G2. Foram avaliados parâmetros fisiológicos, como: frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto, Frequência Respiratória (FR) em respirações por minuto, pressões arteriais (método oscilométrico): sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), saturação de oxigênio nas hemácias (SatO₂). Os parâmetros foram avaliados continuamente nos tempos a seguir (Tab.1). Para avaliação do eletrocardiograma, foi empregado eletrocardiógrafo computadorizado e foram observados os valores referentes à amplitude da onda P(PmV – em milivolts[mV]), duração da onda P(Ps – milissegundos[ms]), duração do intervalo PR (ms), duração do complexo QRS (ms), duração do intervalo QT(ms), amplitude da onda R(mV), todos na velocidade de 25mm/s na derivação DII com ganho N).

O registro de eventuais figuras eletrocardiográficas anormais foi feito continuamente ao longo de todo o experimento, enquanto a colheita dos valores numéricos seguiu os tempos descritos para os outros parâmetros (Tab.1).

Tabela 1. Tempos de avaliação das variáveis fisiológicas: frequência cardíaca (FC), parâmetros eletrocardiográficos (ECG), frequência respiratória (FR), pressões arteriais: sistólica (PAS) diastólica (PAD) e média (PAM), saturação de oxigênio nas hemácias (SatO₂) no decorrer dos tempos: T1 – Antes da MPA; T2 – após a MPA; T3 – após a indução; T4 – 5 minutos pós-indução; T5 – 10 minutos pós-indução; T6 – 15 minutos pós-indução; T7 – 20 minutos pós-indução; T8 – 25 minutos pós-indução; T9 – 30 minutos pós-indução.

VARIÁVEIS	TEMPOS								
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
FC	X	x	x	x	x	x	x	x	x
FR	X	x	x	x	x	x	x	x	x
PAS	X	x	x	x	x	x	x	x	x
PAD	X	x	x	x	x	x	x	x	x
PAM	X	x	x	x	x	x	x	x	x
SatO₂	X	x	x	x	x	x	x	x	x
ECG	X	x	x	x	x	x	x	x	x

Para análise estatística, os dados paramétricos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) após constatadas a não significância das pressuposições de normalidade dos erros

e homocedasticidade (homogeneidade das variâncias). As médias foram comparadas pelo teste de Tukey. Em todos os testes o nível de significância estipulado foi de 5%.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados são apresentados em figuras e tabelas a seguir. Não foram registrados casos de óbito durante a realização dos procedimentos. Todos os animais acordaram tranquilos, sem sinais evidentes de dor no pós-operatório imediato. Embora o estudo não tivesse esta finalidade os cães que receberam o opióide na MPA (G2) tiveram indução e recuperação mais tranquilas. Este fato corrobora os descritos por Cotopassi et al. (2000) onde os autores descreveram que a associação de acepromazina a um opióide se mostrou mais vantajosa em relação a sedação e tranquilidade na indução do que os fármacos usados isoladamente.

A FC se manteve dentro dos valores fisiológicos, para a espécie, nos diversos tempos de avaliação, não havendo diferenças significativas ($p > 0,05$) entre tempos e grupos (Fig.1).

Os resultados para FC do nosso estudo ratificam as observações feitas por Gomes et al. (2011) que também não observaram diferenças, na FC, de cães que haviam recebido como MPA a acepromazina ou a associação de acepromazina e meperidina. Todavia divergem dos relatados por Santos et al. (2001) que avaliaram a utilização de uma técnica de NLA como MPA em cães anestesiados com desflurano.

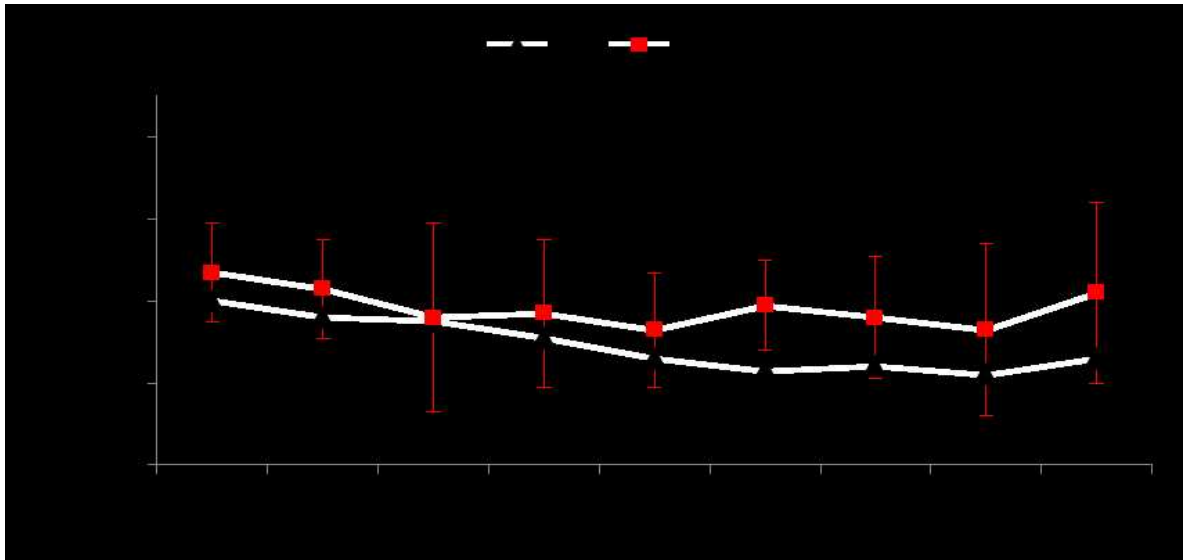


Figura 1 - Evolução dos valores médios (\pm DP), no decorrer dos tempos de avaliação, da frequência cardíaca (FC/bpm) de cães Pré-medicaados (G2) ou não (G1) com meperidina e submetidos à indução com Cetamina e benzodiazepínicos e mantidos com Isoflurano. ** Diferem estatisticamente pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

Os autores (Santos et al., 2001) relataram que houve diminuição da FC logo após a aplicação da NLA e em diversos momentos do estudo ao comparar com animais que não haviam recebido a associação. Vale lembrar que no estudo dos autores citados, o opióide utilizado foi o fentanil, um derivado sintético da morfina e classificado como opióide agonista, que apresenta elevada potência e efeitos analgésico e hipnótico intensos, porém sabidamente um potente redutor da frequência cardíaca (Lamont; Mathews, 2014).

A meperidina, um opióide também sintético e agonista dos receptores $\mu(\mu)$, diferentemente dos demais opióides usados classicamente em NLA, tende a elevar a FC, porém não se sabe até o presente momento do significado clínico desta ação (Lamont; Mathews, 2014). A razão de se associar opióides a anestesia, além de logicamente conferir analgesia, também é de proporcionar estabilidade hemodinâmica, acreditando-se que estes agentes, os opióides, sejam superiores aos demais fármacos usados em anestesia (Bailey; Egan, 2001).

Quanto as variáveis PAS, PAD e PAM não foram observadas alterações no decorrer dos tempos de avaliação e nem entre grupos (Fig. 2). Estas mesmas observações já haviam sido feitas por Conti-Paterra et al. (2009). Para estes autores, a aplicação da acepromazina por via intramuscular, na dose utilizada, causa sedação adequada sem alterações significativas na pressão arterial.

Gomes et al. (2011) relataram que cães sedados com a associação de acepromazina e meperidina tiveram redução dos valores basais de PAS, porém estes retornaram aos níveis fisiológicos 30 minutos após a aplicação. Fantoni & Mastrocinque (2014) explicam que a meperidina pode causar hipotensão quando aplicada pela via intravenosa pela sua capacidade em liberar histamina, porém os mesmos autores a recomendam em associação com a acepromazina, mesmo em animais de risco. Barbosa et al. (2015) relataram diminuição da PAM após 15 minutos da aplicação de um agente opióide em cães anestesiados com halotano, para os autores esse efeito deve-se à ação central do opioide, que atua reduzindo a resistência vascular periférica e à interação direta do opioide com o halogenado. Esta ação descrita pelos autores não foi observada em nosso estudo já que também usamos opióide em ação com um agente halogenado.

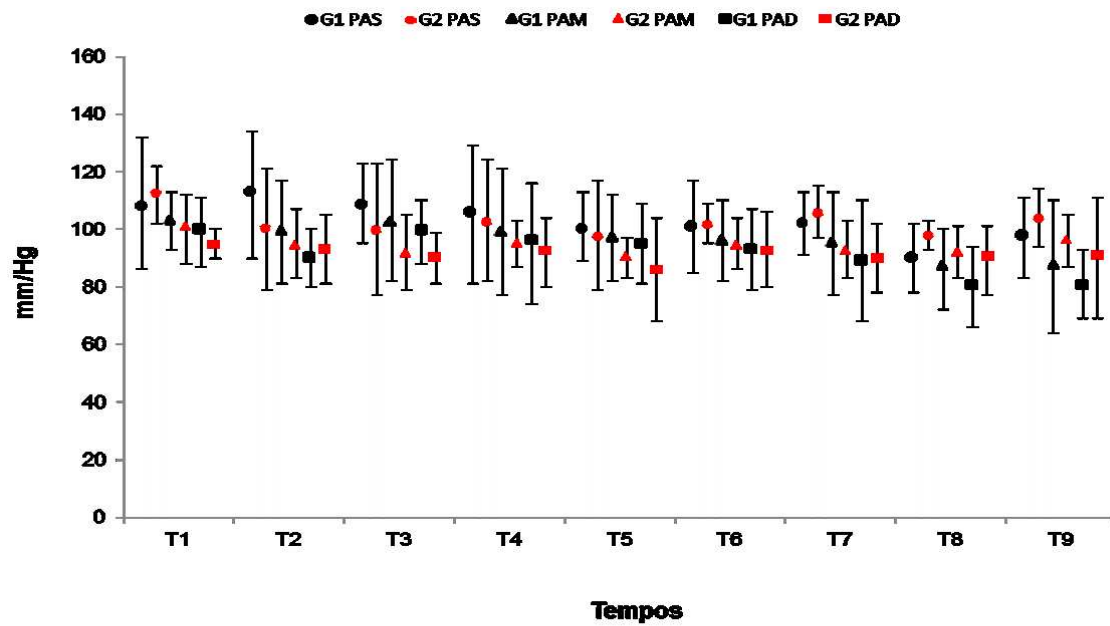


Figura 2. Evolução dos valores médios (\pm DP), no decorrer dos tempos de avaliação, das pressões arteriais: sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) de cães Pré-medicação (G2) ou não (G1) com meperidina e submetidos à indução com Cetamina e benzodiazepínico e mantidos com Isoflurano. ** Diferem estatisticamente pelo teste de Tukey ($p < 0,05$) em relação ao tempo T1.

Os dados das variáveis eletrocardiográficas analisadas são apresentados na (Tab.2) não apresentam alterações significativas ($p > 0,05$) nos tempos avaliados.

Os dados apresentados (Tab.2) estão semelhantes aos descritos por Santos et al. (2001). Os exames pré-operatórios dos animais submetidos ao estudo revelaram a ocorrência de bloqueios átrio-ventriculares (BAV) de 1º grau (Fig.3), mas que não se traduziram em problemas durante as avaliações, já que em alguns momentos (Tab.2) (G1: T4, T5, T6 e G2: T8 e T9) eles permaneceram, sem evidenciar repercussão clínica.

Tabela 2. Comparativo dos valores médios, no decorrer dos tempos e entre grupos, das variáveis eletrocardiográficas: amplitude da onda P(PmV – em milivolts[mV]), duração da onda P(Ps – milissegundos[ms]), duração do intervalo PR (ms), duração do complexo QRS (ms), duração do intervalo QT(ms), amplitude da onda R(mV), de cães Pré-medicados (G2) ou não (G1) com opióides e submetidos à indução com Cetamina e benzodiazepínico e mantidos com Isoflurano.

GRUPOS	VRIÁVEIS	TEMPOS								
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
G1	PmV	0,22	0,13	0,12	0,12	0,13	0,12	0,12	0,14	0,11
		±0,25	±0,01	±0,05	±0,03	±0,03	±0,02	±0,03	±0,03	±0,02
G2	PmV	0,17	0,17	0,15	0,14	0,15	0,12	0,13	0,13	0,10
		± 0,03	±0,05	±0,07	±0,05	±0,04	0,06	±0,05	±0,04	±0,06
G1	Ps	54	57	54	54	53	55	54	52	48
		±7	±11	±10	±8	±5	±6	±8	± 6	±6
G2	Ps	53	52	48	54	53	52	53	54	53
		±10	± 6	±6	±12	±10	±12	±9	±8	±5
G1	PR	85	92	89	112	100	104	95	87	92
		± 9,48	± 12	± 10	±17	±19	±13	±15	±22	±15
G2	PR	66	87	87	92	88	87	89	100	100
		±11	±12	±22	±15	±13	±14	±14	±17	±19
G1	QRS	74	73	74	73	72	76	74	74	74
		± 7	±4	±5	± 5	± 6	± 5	±5	±6	±8
G2	QRS	73	73	72	74	74	74	74	74	73
		±4	±3	±4	±6	±8	±5	±5	±5	± 5
G1	QT	212	237	244	266	272	277	251	234	249
		±30	±22	±31	±29	±29	±30	±36	±25	±33
G2	QT	236	232	234	249	252	255	243	212	237
		±55	±23	±25	±33	±37	±33	±35	±30	±22
G1	R	0,58	0,69	0,53	0,51	0,56	0,50	0,57	0,73	0,88
		± 0,37	±0,40	±0,50	±0,44	±0,40	± ,42	±0,41	±0,37	±0,34
G2	R	0,67	0,67	0,73	0,88	0,72	0,72	0,73	0,69	0,53
		± 0,21	±0,25	±0,37	±0,34	±0,25	±0,24	±0,28	±0,40	±0,50

* Valores expressos em média ± desvio padrão. Comparativo pelo teste de Tukey ($p>0,05$). Não houve diferença significativa entre os tempos dentro dos grupos e entre grupos. Teste de Normalidade de Cramer Von-mises: W-0,15; $p>0,05$.

BAV de todas as formas foram relatados em trabalhos (CORTOPASSI et al., 2000; SANTOS et al., 2001; CONTI-PATARA et al., 2009; CARDOSO et al., 2016) que utilizaram a NLA como técnica de MPA, sendo esta ocorrência atribuída as fenotiazinas (CONTI-PATARA et al.,2009) por sua ação em aumentar o tônus vagal, a NLA como mecanismo compensatório a bradicardia desenvolvida pela associação (CORTOPASSI et al., 2000) e pela ação dos opióides (LAMONT; MATHEWS, 2014). Em nosso trabalho alguns animais já

entraram na anestesia com BAV, portanto as alterações observadas não podem ser atribuídas a NLA ou aos demais anestésicos utilizados, o fato deste evento ocorrer nos dois grupos reforça a teoria de que a técnica de NLA empregada não causou nem agravou o quadro presente. Nenhuma outra alteração foi encontrada durante o tempo de monitoramento eletrocardiográfico.

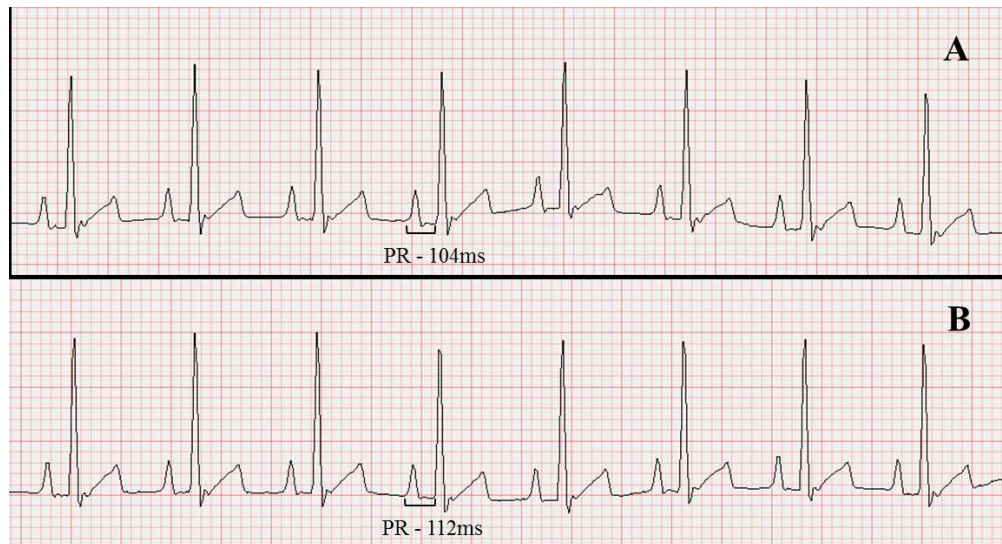


Figura 3. Em **A**: Cão do G1 com bloqueio átrio ventricular (BAV) de 1° grau no momento da avaliação pré-operatória e em **B**: aumento do intervalo PR caracterizando um BAV de 1° grau durante o tempo de avaliação (T4). (Velocidade: 25mm/s; derivação: DII, Ganho: N).

Houve redução significativa ($p < 0,05$) da FR logo após aplicação da MPA nos dois grupos, porém sem diferença entre eles. Estas diferenças permaneceram constantes durante todo tempo de avaliação nos dois grupos (Fig. 4). Todavia estas reduções não causaram repercussão clínica haja vista que os valores de SatO_2 permaneceram inalterados nos mesmos tempos avaliados (Fig. 5).

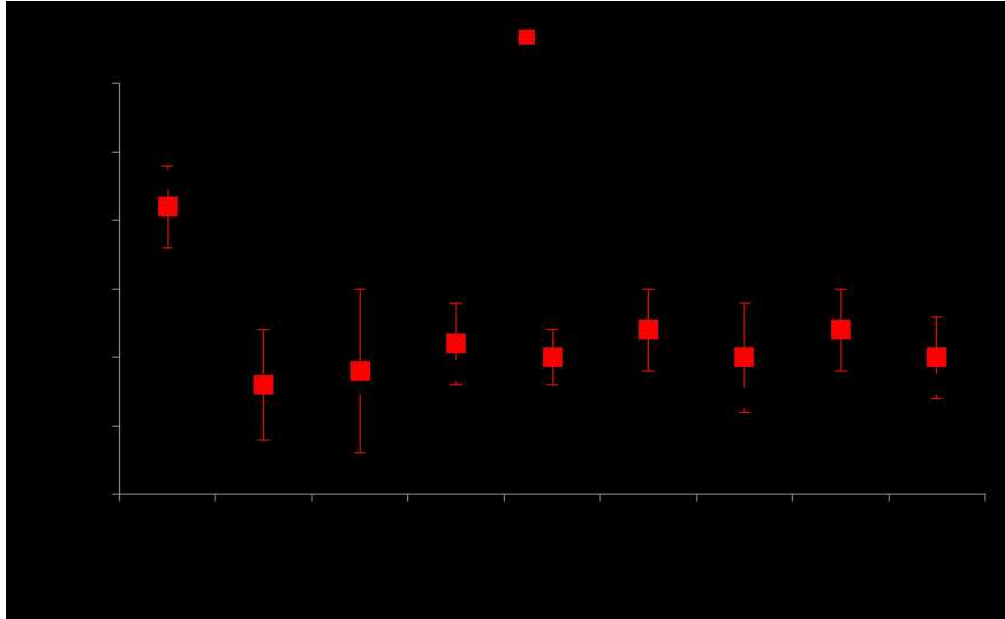


Figura 2. Evolução dos valores médios (\pm DP), no decorrer dos tempos de avaliação, da frequência respiratória (FR/rpm) de cães Pré-medicados (G2) ou não (G1) com opióides e submetidos à indução com Cetamina e benzodiazepínicos e mantidos com Isoflurano. ** Diferem estatisticamente pelo teste de Tukey ($p < 0,05$) em relação ao tempo T1.

Estes mesmos resultados já haviam sido descritos na literatura (GOMES et al., 2011) quando da associação de acepromazina e meperidina em cães. Lemke (2014) explicam que as fenotiazinas, em animais conscientes ou anestesiados, trazem poucas alterações a função pulmonar. Ainda para o autor a FR pode até diminuir, mas isso não causará alterações na SatO_2 .

Santos et al. (2006) também relataram alterações na FR em cães que haviam recebido técnica de NLA na MPA, sendo este considerado um relato frequente. As fenotiazinas podem produzir depressão respiratória leve, mas ao serem associadas aos opióides nas técnicas de NLA, podem levar a quadros de depressão respiratória com diminuição da FR, do volume minuto (VM) e alterar o grau de sensibilidade dos quimiorreceptores, levando a alterações no equilíbrio ácido-básico (EAB) (CORTOPASSI; FANTONI, 2014). Santos et al. (2006) citam que a maioria dos opióides tem seus efeitos depressores respiratórios prolongados e exacerbados pelas fenotiazinas, devido à diminuição da atividade dopaminérgica. Ainda segundo os autores a sensibilização dos subtipos de receptores opióides localizados no SNC exercida pelo opióides e o efeito da associação das fenotiazinas sobre os receptores dopaminérgicos contribuem para a produção da depressão respiratória.

Muir & Hubbell (2001) afirmam que a depressão respiratória promovida pelos opióides é dose-dependente e raramente observada.

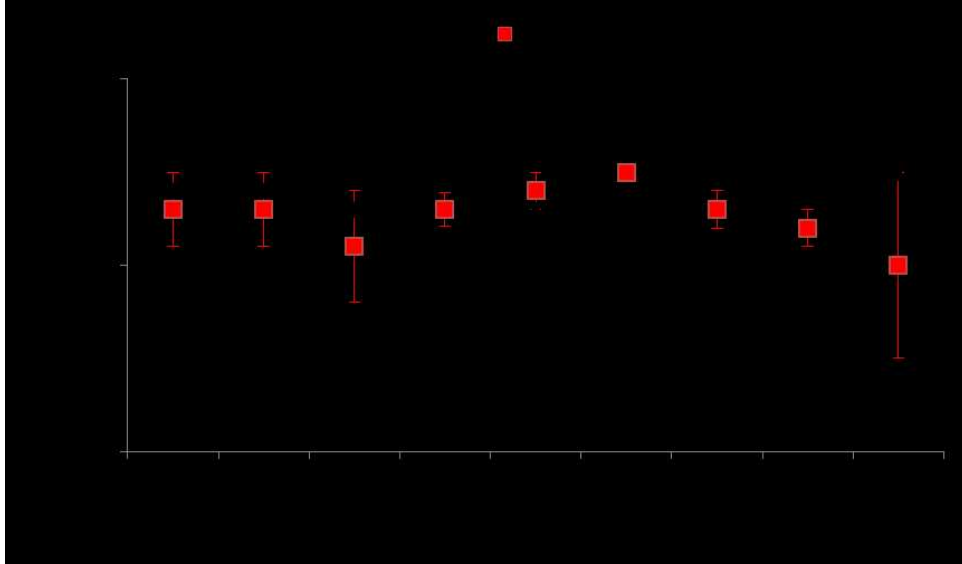


Figura 3. Evolução dos valores médios (\pm DP), no decorrer dos tempos de avaliação, da saturação de oxigênio nas hemácias (SatO₂) de cães Pré-medicados(G2) ou não (G1) com opióides e submetidos à indução com Cetamina e benzodiazepínico e mantidos com Isoflurano. ** Diferem estaticamente pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

Em nosso estudo não podemos falar em depressão respiratória, haja vista que somente monitorizamos a FR e a SatO₂, que embora possam indicar alterações no sistema respiratório, não são as únicas variáveis que devem ser analisadas para tal finalidade. Gomes et al. (2011) afirmam que depressão da FR, associada a uso de opióides, geralmente não se traduz em prejuízo a saúde dos animais, em seus estudos os autores não evidenciaram alterações clínicas como cianose ou apnéia após a administração de NLA em cães. Este fato também não foi observado em nosso trabalho.

6 CONCLUSÕES

O emprego da Neuroleptoanalgesia, neste estudo, não causou alterações significativas nas variáveis cardiorrespiratórias avaliadas, trazendo mais conforto aos pacientes no tocante a qualidade de indução, portanto o uso dessa técnica antes da anestesia geral deve ser indicadas nas cirurgias eletivas.

REFERÊNCIAS

BAILEY, P; EGAN, T. Fentanil e congêneres. In: WHITE, P. F. **Tratado de Anestesia venosa**. Porto Alegre: Artmed, 2001. Cap. 11. p. 216-247.

BETTSCHEART, R. W.; LARENZA, M.P. **Balanced anesthesia in the equine. Clinical Techniques in Equine Practice**, v.6, 2007, p.104-110.

Bree MM, Cohen BJ, Rowe SE (1972). **Dissociative anesthesia in dogs and primates: clinical evaluation of CI 744**. *Lab Ani Sci* 22:878-881.

CLARKE, K.W., TRIM, C.M. Principles of sedation, anticholinergic agents, and principles of premedication; In _____. **Veterinary Anaesthesia**. Vol 11. London: Saunders elsevier, 2014a. p. 79-96.

CLARKE, K.W., TRIM, C.M. Analgesia; In _____. **Veterinary Anaesthesia**. Vol 11. London: Saunders elsevier, 2014b. p. 101-133.

CLARKE, K.W., TRIM, C.M. An introduction to anaesthesia and general considerations; In _____. **Veterinary Anaesthesia**. Vol 11. London: Saunders elsevier, 2014c. p. 03-18.

CLARKE, K.W., TRIM, C.M. General pharmacology of the inhalation anaesthetics; In _____. **Veterinary Anaesthesia**. Vol 11. London: Saunders elsevier, 2014d. p. 155-165.

COOK, D.J.; CARTON, E.G. HOUSEMANS, P.R. Mechanism of the positive inotropic effect of ketamine in isolated ferret ventricular papillary muscle. **Anesthesiology**, vol. 74, p. 874-880, 1991.

CORNICK JL, HARTSFIELD SM (1992). Cardiopulmonary and behavioral effects of combinations of acepromazine/butorphanol and acepromazine/oxymorphone in dogs. *JAVMA* 200:1952-1956.

CORTOPASSI, S. G.; FANTONI, D. T. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2014. Cap. 13. p. 218-227.

CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T. Medicação pré-anestésica. In: **Anestesia em Cães e Gatos**. 2ª ed. São Paulo: Roca, cap.13, 2010, p.217 - 227.

COURT, M.H., GREENBLATT, D.J., 1992. Pharmacokinetics and preliminary observations of behavioral changes following administration of midazolam to dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 15, 343–350.

COVEY-CRUMP, G.L., MURISON, P.J., 2008. Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 463–472.

D.D., Jones, E.W., Holbert, D., et al., 1972. Comparison of the effects of xylazine and acetylpromazine maleate in the horse. *Am J Vet Res* 33, 777–784.

DOBROMYLSKYJ P, FLECKNELL PA, LASCELLES BD, et al. (2000). Management of postoperative and other acute pain. In *Pain Management in Animals*. PA Flecknell and A Waterman-Pearson, Eds. WB Saunders pp. 81-145.

Eger, E.I., 2nd, 1984. **The pharmacology of isoflurane**. *Br J Anaesth* 56 (Suppl 1), 71S–99S.

FANTONI, D. T; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2014. Cap. 35. p. 521-544.

FAYYAZ, S.; KERR, C.L.; DYSON, D.H. The cardiopulmonar effects of anesthetic induction with isoflurane, ketamine-diazepam or propofol- diazepam in the hypovolemic dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, vol. 36, p. 110–123, 2009.

GARCIA, J.B.S. Cetamina uma nova leitura. **Prática Hospitalar**, vol. 53, p. 214-6, 2007.

GELISSEN, H.P.; EPEMA, A.H.; HENNING, R.H. et al. Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. **Anesthesiology**, vol. 84, p. 397–403, 1996.

GONÇALVES, R.C.; MASSONE, F.; MATSUBARA, L.M. **Estudo comparativo entre a acepromazina, clorpromazina e levomepromazina em diferentes doses, através do exame bispectral, termo e pressoalgiometria, em cães**. Semina, v. 30, n. 4, p. 921-930, 2009.

GREEN, S.M.; ROBACK, M.G.; KENNEDY, R.M. et al. Clinical Practice Guideline for Emergency Department Ketamine Dissociative Sedation: **2011 Update, Annals of Emergency Medicine**, vol. 57, n. 5, p. 448-461, 2011.

HALL, R.I., SZLAM, F., HUG, C.C., JR, 1988. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam in the enflurane-anesthetized dog. **J Pharmacokinet Biopharm** 16, 251–262.

HASKINS SC, PEIFFER RL, STOWE CM (1975). **A clinical comparison of CT 1341, ketamine, and xylazine in cats**. Am J Vet Res 36, 1537-1543.

JAKCOBSEN, C.J.; TORP, P.; VESTER, A.E. et al. Ketamine reduce left ventricular systolic and diastolic function in patients with ischaemic heart disease, **Acta Anaesthesiol Scand**, vol. 54, p. 1137–44, 2010.

KONGSAYREEPONG, S.; COOK, D.J.HOUSMANS, P.R. Mechanism of the direct, negative inotropic effects of ketamine in isolated ferret and frog ventricular myocardium. **Anesthesiology**, vol. 79, 1993, p. 313-322.

KOROLKOVAS A, BURCKHALTER JH. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara.

KOVALCUKA, L.; BIRGELE, E.; BANDERE, D. The effects of ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and pupil diameter of the dog's eye. **Veterinary Ophthalmology**, vol. 16, n. 1, p. 29–34, 2013.

LAMONT, Leigh A.; MATHEWS, Karol A. Opioides, anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos adjuvantes. In: TRANQUILLI, William J.; THURMON, John C.; GRIMM, Kurt A.. **Anestesiologia a analgesia veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2014. Cap. 10. p. 270-303.

LASCELLES, B.D.X ; CRIPPS, P.J ; JONES, A ; WATERMAN, A.E **Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy Pain**, 1997, Vol.73(3), pp.461-471

LEES, P., 1979. **Chemical Restraint of Large Animals In Pharmacological Basis of Small Animal Medicine**. In: Bogan, J.A., Lees, P., Yoxall, A.T. (Eds.).Blackwell Scientific Publications, London.

LEMKE, K. A. Anticolinérgicos e sedativos. In: TRANQUILLI, William J.; THURMON, John C.; GRIMM, Kurt A.. **Anestesiologia a analgesia veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2014. Cap. 9. p. 230-269.

LIN, H.C. Anestésicos dissociativos. In: TRANQUILLI, W.L.; THURMON, C.J.; GRIMM, A.G. **Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4 ed. São Paulo: Roca, cap. 4, 2013, p. 335-384.

LOSCHER, W., FREY, H.H., 1981. **Pharmacokinetics of diazepam in the dog.** Arch Int Pharmacodynam Ther 254, 180–195.

SANTANA, L. A.; LUNA, S. P. L. ; STEAGALL.P. V. M.; FERREIRA, T. H.; TAYLOR, P.; DIXON, M. Efeitos antinociceptivos e sedativos da buprenorfina, da acepromazina ou da associação buprenorfina e acepromazina em gatos. **Ciência Rural**, v.40, n.10, 2010. Epub 22-Out-2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782010005000172>

MACKENZIE, G., SNOW, D.H., 1977. An evaluation of chemical restraining agents. **Vet Rec** 101, 30–33.

MCGREE, J.M., NOBLE, G., SCHNEIDERS, F., et al., 2013. **A Bayesian approach for estimating detection times in horses: exploring the pharmacokinetics of a urinary acepromazine metabolite.**

MONTEIRO, E.R.; JUNIOR, A.R. ASSIS, H.M.Q. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, vol. 36, p. 25–33, 2009.

MORRIS, C.; PERRIS, A.; KLEIN, J. et al. Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? **Anaesthesia**, vol. 64, p. 532–539, 2009.

MYERS RA (1973). **More on Ketamine Evaluation** (Letters to Editor). JAVMA 163:694.

NOPPERS, I.; NIESTERS, M.;AARTS, L. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. **Expert Opin Pharmacother**, vol. 11, p. 2417–2429, 2010.

OLIVEIRA, C.M.B., SAKATA, R.K.; ISSY, A.M. Cetamina e Analgesia Preemptiva. **Rev Bras Anesthesiologia**, vol. 54, p. 739-752, 2004.

OLKKOLA, K.T., AHONEN, J., 2008. Midazolam and other benzodiazepines. **Handbook Exp Pharmacol** 335–360.

PANDIT, J.J. Intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, vol. 9, p. 154–159, 2008.

PARRY, B.W., ANDERSON, G.A., GAY, C.C., 1982. **Hypotension in the horse induced by acepromazine maleate**. *Aust Vet J* 59, 148–152.

POPOVIC, N.A., MULLANE, J.F., YHAP, E.O., 1972. **Effects of acetylpromazine maleate on certain cardiorespiratory responses in dogs**. *Am J Vet Res* 33, 1819–1824.

PSATHA, E., ALIBHAI, H.I., JIMENEZ- LOZANO, A., et al., 2011. Clinical efficacy and cardiorespiratory effects of alfaxalone, or diazepam/fentanyl for induction of anaesthesia in dogs that are a poor anaesthetic risk. **Vet Anaesth Analg** 38, 24–36.

RIVIERE, J. E.; PAPICH, M. G. **Veterinary pharmacology and therapeutics**. 9a ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2009.

RUIZ, T.; PERES, T. P. S.; CAMPOS, W. N. S.; SORTE, E. C. B.; RIBEIRO, A.P. Effects of tramadol on tear production, intraocular pressure, and pupil size in dogs: clinical study /Efeitos do tramadol sobre a producao lacrimal, a pressao intraocular e o diametro pupilar de caes: estudo clinico.(clinica y cirugia)(texto en portugues). **Ciencia Rural**, v. 45, n.4, p.724-726, 2015.

SAWYER D.C. The pre-anesthetic period; In_____. **The Practice of Veterinary Anesthesia: Small Animals, Birds, Fish and Reptiles**. Jackson, Wyoming: Tenton NewMedia, 2008. p. 01-51

SEO, J.I.; HAN, S.H.; CHOI, R. et al. Cardiopulmonary and anesthetic effects of the combination of butorphanol, midazolam and alfaxalone in Beagle dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 2014.

SERVIN, F. Pharmacocinétique moderne de la kétamine. En: MION, G. **Kétamine**. Paris: Arnette, p. 9–15, 2003.

SHORT CE, MARTIN R, TRACY CH (1983b). Effective dosage levels of glycopyrrolate injectable in cats. **Vet Med/Sm An Clin** 10:1377-1380.

SPRUNG, J.; SCHUETZ, S.M.; STEWART, R.W. et. al. Effects of ketamine on the contractility of failing and nonfailing human heart muscles in vitro. **Anesthesiology**, vol. 87, 1998, p. 1188-1212.

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

STEVENS, W.C., 1972. **New halogenated anesthetics: enflurane and isoflurane**. Calif Med 117, 47.

THIESEN, R. **Efeitos da cetamina s(+) sobre parâmetros cardiorrespiratórios, hemogasométricos e índice biespectral, em cães anestesiados com sevoflurano**. Jaboticabal, 2010, 84 f. (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2010.

TOBIN, T., BALLARD, S., 1979. Pharmacological review – the phenothiazine tranquilizers. **J Equine Med Surg** 3, 460–466.

VETTORATO, E. ; BACCO, S. A comparison of the sedative and analgesic properties of pethidine (meperidine) and butorphanol in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v.52, n.8, p.426-432, 2011.

WADE, J.G., STEVENS, W.C., 1981. Isoflurane: an anesthetic for the eighties? **Anesth Analg** 60, 666–682.

WHITE, K.L.; SHELTON, K.; TAYLOR, P.M. Comparison of Diazepam-ketamine and thiopentone for induction of anaesthesia in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, vol. 28, p. 42-48, 2001.

APÊNDICE

Tabela 3. Comparativo dos valores médios, no decorrer dos tempos e entre grupos, de: Frequência cardíaca (FC/bpm), das pressões (mm/Hg): arterial sistólica (PAS), arterial diastólica (PAD) e média (PAM) de cães Pré-medicados (G2) ou não (G1) com opióides e submetidos à indução com Cetamina e benzodiazepínico e mantidos com Isoflurano.

GRUPOS	VRIÁVEIS	TEMPOS								
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
G1	FC	130	126	125	121	116	113	114	112	116
		± 24	± 24	± 19	± 20	± 18	± 15	± 16	± 15	± 14
G2	FC	137	133	126	127	123	129	126	123	132
		± 12	± 12	± 23	± 18	± 14	± 11	± 15	± 21	± 22
G1	PAS	109	112	109	105	101	101	102	90	97
		± 23	± 22	± 14	± 24	± 12	± 16	± 11	± 12	± 14
G2	PAS	112	100	100	103	98	102	106	98	104
		± 10	± 21	± 23	± 21	± 19	± 7	± 9	± 5	± 10
G1	PAM	103	99	103	99	97	96	95	86	87
		± 10	± 18	± 21	± 22	± 15	± 14	± 18	± 14	± 23
G2	PAM	100	95	92	95	90	95	93	92	96
		± 12	± 12	± 13	± 8	± 7	± 9	± 10	± 9	± 9
G1	PAD	99	90	99	95	95	93	89	80	81
		± 12	± 10	± 11	± 21	± 14	± 14	± 21	± 14	± 12
G2	PAD	95	93	90	92	86	93	90	89	90
		± 5	± 12	± 9	± 12	± 18	± 13	± 12	± 12	± 21

* Valores expressos em média ± desvio padrão. Comparativo pelo teste de Tukey ($p > 0,05$). Não houve diferença significativa entre os tempos dentro dos grupos e entre grupos. Teste de Normalidade de Cramer Von-mises: $W = 0,15$; $p > 0,05$.

Tabela 4. Comparativo dos valores médios, no decorrer dos tempos e entre grupos, de: Frequência respiratória (FR/rpm), e saturação de oxigênio nas hemácias (SatO₂) das pressões (mm/Hg): arterial sistólica (PAS), arterial diastólica (PAD) e média (PAM) de cães Pré-medicados (G2) ou não (G1) com opióides e submetidos à indução com Cetamina e benzodiazepínico e mantidos com Isoflurano.

GRUPOS	VRIÁVEIS	TEMPOS								
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
G1	FR	23 ^{aA}	8 ^{bA}	8 ^{bA}	9 ^{bA}	7 ^{bA}	8 ^{bA}	7 ^{bA}	7 ^{bA}	8 ^{bA}
		± 5	± 3	± 4	± 4	± 6	± 2	± 3	± 5	± 3
G2		21 ^{aA}	8 ^{bA}	9 ^{bA}	11 ^{bA}	10 ^{bA}	12 ^{bA}	10 ^{bA}	12 ^{bA}	10 ^{bA}
		± 3	± 4	± 6	± 3	± 2	± 3	± 4	± 3	± 3
G1	SatO ₂	99	99	98	96	98	98	96	99	100
		± 0,9	± 1	± 1	± 2	± 1	± 0,9	± 1	± 2	± 2
G2		98	98	96	98	99	100	98	97	95
		± 2	± 2	± 3	± 0,9	± 1	± 0,1	± 1	± 1	± 5

* Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, minúsculas na linha e maiúsculas na coluna, para o mesmo parâmetro, não diferem entre si pelo teste de Tukey (p>0,05). Teste de Normalidade de Cramer Von-mises: W-0,15; p>0,05/ BF: 9,8;p=0,09.