

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS**

MANOEL DE JESUS ROSA

**PARÂMETROS FISIOLÓGICOS DE CADELAS ANESTESIADAS
COM PROPOFOL E COM INFUSÃO CONTÍNUA DE MORFINA OU
FENTANIL, ASSOCIADOS COM LIDOCAÍNA E CETAMINA,
SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA**

CRUZ DAS ALMAS – BAHIA

MAIO – 2015

MANOEL DE JESUS ROSA

**PARÂMETROS FISIOLÓGICOS DE CADELAS ANESTESIADAS
COM PROPOFOL E COM INFUSÃO CONTÍNUA DE MORFINA OU
FENTANIL, ASSOCIADOS COM LIDOCAÍNA E CETAMINA,
SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA**

Trabalho de conclusão submetido ao Colegiado de Graduação de Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Médico Veterinário.

Orientadora: Ana Karina da Silva Cavalcante

Co-Orientadora: Vanessa Bastos de Castro

CRUZ DAS ALMAS-BAHIA

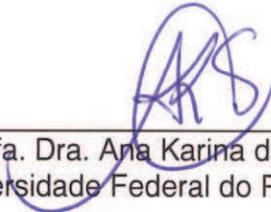
MAIO – 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CCA106 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

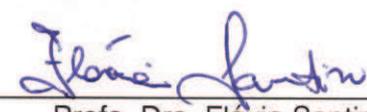
COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

MANOEL DE JESUS ROSA

PARÂMETROS FISIOLÓGICOS DE CADELAS ANESTESIADAS
COM PROPOFOL E COM INFUSÃO CONTÍNUA DE MORFINA OU
FENTANIL, ASSOCIADOS COM LIDOCAÍNA E CETAMINA, SUBMETIDAS A
OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA



Profa. Dra. Ana Karina da Silva Cavalcante
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Profa. Dra. Flávia Santin
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Profa. Dra. Natalie Ferreira Borges
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Cruz das Almas, 07 de maio de 2015.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho àqueles cujos esforços me ajudaram a chegar até aqui.

Que eu possa retribuir a todos vocês, me dando sempre de corpo de alma nessa minha amada profissão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente, ao grande Deus onipotente, onipresente e onisciente que rege a nossa vida como um grande maestro rege a sua orquestra. A cada dia vejo a tua fidelidade em minha vida

Aos meus pais, suas vidas sempre me guiaram, como uma maravilhosa bússola, a uma vida de integridade e trabalho. Amo intensamente e agradeço à vocês tudo o que sou e tudo o que conquistei.

Aos meus queridos irmãos, Cleiton e Jaqueline.

À minha amada noiva, Suzana Souza. Penso como seria a minha caminhada sem ter você ao meu lado. Obrigado pela paciência e dedicação à minha pessoa. Te fazer feliz é dos meus objetivos de vida. Amo você demais.

À família Mascarenhas, especialmente a Altamiro Mascarenhas, que me recebeu de braços abertos em sua casa e sempre me tratou como um membro da família desde o primeiro dia da minha chegada em Cruz das Almas.

À minha querida orientadora, Dra. Ana Karina Cavalcante. Muito obrigado pelos ensinamentos, pelos auxílios sempre que precisei e por acreditar em mim.

Ao Médico Veterinário Luciano Muritiba por ter sempre me aceitado como seu estagiário e ter dividido comigo seus grandes conhecimentos.

Aos funcionários da Clínica Médica Veterinária O Bicho, por serem sempre prestativos e por toda ajuda sempre que precisei.

A minha amiga Catharina Dias. Deus não poderia ter reservado pessoa melhor para poder dividir as preocupações dos trabalhos, provas, alegrias de final de semestre e do dia-a-dia. Começamos juntos e vamos concluir nossa juntos.

À Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, por todos os ensinamentos e desenvolvimento cívico e humano, além da bolsa de PIBITI. Desejo honrar seu nome para onde quer que eu vá.

À FAPESB (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia) pelas bolsas de extensão no início da graduação, e bolsa de pesquisa que viabilizou a execução desse experimento.

A todos os colegas e professores que direta ou indiretamente contribuíram para a chegada desta grande vitória.

ΕΠÍΓΡΑΦΕ

“Combati o bom combate, acabei a carreira, guardei a fé”

(2 Timóteo 4:7)

ROSA, Manoel de Jesus. **Parâmetros fisiológicos de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina ou fentanil, associados a cetamina e lidocaína, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.**

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, 2015.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Karina da Silva Cavalcante

RESUMO

O objetivo presente estudo foi avaliar alterações nos parâmetros de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura (T), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) de cadelas submetidas à cirurgia eletiva de ovariosalpingohisterectomia (OSH) e anestesiadas com propofol e infusão contínua de morfina ou fentanil, associados com cetamina e lidocaína. Foram selecionadas 20 cadelas, adultas, híginas, com idade entre 3-6 anos e peso médio de 12,4kg, provenientes da Associação Protetora dos Animais de Feira de Santana. As cadelas foram separadas em dois grupos com 10 animais cada, denominados de Grupo MLK (GMLK) e Grupo FLK (GFLK). Como MPA, o GMLK recebeu por via IM 0,03mg/kg de acepromazina e 0,5mg/kg de morfina, enquanto que o GFLK recebeu a mesma dose de acepromazina e 5µg/kg de fentanil. As fêmeas dos dois grupos foram induzidas à anestesia geral com 5mg/kg de propofol por via IV, e mantidas em plano anestésico por infusão contínua do mesmo agente anestésico com a taxa de 0,2mg/kg/min. Logo após a indução, administrou-se por via IV um *bolus* com 1mg/kg de cetamina e 1,5mg/kg de lidocaína em ambos os grupos. Durante a cirurgia, o GMLK recebeu por infusão contínua na taxa de 10ml/kg/hora, 10mg de morfina, 150mg de lidocaína e 30mg de cetamina em 500ml de solução fisiológica a 0,9%, ao passo que o GFLK recebeu 0,1mg de fentanil, 150mg de lidocaína e 30mg de cetamina diluído também em 500ml de solução fisiológica a 0,9% e na mesma taxa de infusão. As variáveis foram avaliadas antes da MPA (M0), dez minutos após a MPA, antes da indução e aplicação do *bolus* (M1) e início da cirurgia (M2), incisão de pele, subcutâneo e linha Alba (M3), tracionamento, pinçamento e secção dos ovários direito (M4) e esquerdo (M5), pinçamento e secção do coto uterino (M6) e final da cirurgia (M7). Com as observações das análises dos parâmetros, concluiu-se que os protocolos anestésicos utilizados, produziram efeito analgésico satisfatório, além de promover estabilidade cardiovascular e respiratória, sendo o protocolo FLK a melhor opção por ter promovido as melhores médias em comparação com as do protocolo MLK.

Palavras chave: Cadelas, cirurgia, fentanil, infusão, morfina, propofol

ROSA, Manoel de Jesus. Physiological parameters of female dogs anesthetized with propofol and with continuous infusion of morphine or fentanyl, associated with ketamine and lidocaine, submitted to ovariosalpingohysterectomy.

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, 2014.

Orientadora: Ana Karina da Silva Cavalcante

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate changes in the parameters of heart rate (HR), respiratory rate (RR), temperature (T), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean (MBP) of bitches submitted to elective ovariosalpingohysterectomy and anesthetized with propofol and continuous infusion of morphine or fentanyl, associated with ketamine and lidocaine. Were selected 20 bitches, adult, healthy, aged between 3-6 years and a mean weight of 12.4 kg, were obtained from the Protective Association of the animals of Feira de Santana. The bitches were separated into two groups of 10 animals each, called Group MLK (GMLK) and Group FLK (GFLK. As MPA, the GMLK received by the IM 0.03mg/kg acepromazine and 0.5mg/kg of morphine, while the GFLK received the same dose of acepromazine and 5g/kg of fentanyl. The females of the two groups were induced to general anesthesia with 5mg/kg of IV propofol and maintained in anesthetic plane by continuous infusion of the same anesthetic agent with a rate of 0.2 mg/kg/min. Soon after induction, it was administered by IV bolus with 1mg/kg ketamine and 1.5 mg/kg of lidocaine in both groups. During the surgery, the GMLK received by continuous infusion at the rate of 10ML/kg/hour, 10mg of morphine, 150mg of lidocaine and 30 mg ketamine in 500 ml of 0.9% saline solution, while the GFLK received 0.1mg of fentanyl, 150mg of lidocaine and 30 mg of ketamine also diluted in 500ml of 0.9% saline solution and at the same rate of infusion. The following variables were assessed before the MPA (M0), 10 minutes after the MPA, before induction and application of the bolus (M1) and the beginning of the surgery (M2), incision of the skin, subcutaneous tissue and line Alba (M3), rollout, clamping and section of the ovaries right (M4) and left (M5), and clamping section of uterine stump (M6) and the end of surgery (M7). With the comments of the analyzes of the parameters, it is concluded that the anesthetic protocols used, produced satisfactory analgesic effects, in addition to promoting stability cardiovascular and respiratory being the protocol FLK the best option for having promoted the best medium in comparison with the protocol MLK.

Keywords: Female dogs, fentanyl, propofol, morphine, surgery.

LISTA DE TABELAS, QUADROS E GRÁFICOS

Página

- Quadro 1 – Delineamento dos momentos para avaliação paramétrica dos valores fisiológicos de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina ou fentanil, associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.. 36
- Tabela 1 – Valores médios da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura (T), saturação de hemoglobina na hemácia (SPO₂), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK), associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia..... 37
- Gráfico 2 – Representação gráfica dos valores médios da temperatura corporal de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK) associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.. 39
- Gráfico 3 – Representação gráfica dos valores médios da frequência cardíaca de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK) associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.. 41
- Gráfico 4 – Representação gráfica dos valores médios da frequência respiratória de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK) associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia..... 43

Gráfico 5 – Representação gráfica dos valores médios da pressão arterial sistólica em cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK) associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.. 44

Gráfico 6 – Representação gráfica dos valores médios da pressão arterial diastólica de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK) associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.. 45

Gráfico 7 – Representação gráfica dos valores médios da pressão arterial média em cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK) associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.. 46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

pH – Potencial de hidrogênio

EDTA – Etilenodiaminotetracético

SNC – Sistema nervoso central

GABA - Ácido gama-aminobutírico

ml – Mililitros

mg – Miligrama

µg - Micrograma

kg – Quilograma

IM – Intramuscular

SC – Subcutânea

IV – Intravascular

OSH – Ovariosalpingohisterectomia

h – Hora

min – minuto

FC – Frequência Cardíaca

FR – Frequência Respiratoria

mpm – Movimentos por minuto

NaCL – Cloreto de Sódio

pKa – Constante de acidez

NMDA - N-metil D-Aspartato

PAS – Pressão arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAM – Pressão arterial média

APA – Associação Protetora dos Animais

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

FA – Fosfatase Alcalina

ASA – American Society Anesthesiology

MLK – Solução contendo a associação morfina, lidocaína e cetamina

FLK – solução contendo a associação fentanila, lidocaína e cetamina

SPO₂ – Saturação da hemoglobina por oxigênio

MPA – Medicação pré-anestésica

TC – Temperatura corporal

O₂ – Oxigênio

GMLK – Grupo que recebeu solução contendo a associação morfina, lidocaína e cetamina

GFLK – Grupo que recebeu solução contendo a associação morfina, lidocaína e cetamina

LISTA DE SÍMBOLOS

μ - Mi

α – Alfa

κ - Kappa

% - Por cento

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1 FÁRMACOS UTILIZADOS NA ANESTESIA MULTIMODAL.....	18
2.1.1 Propofol.....	18
2.1.2 Morfina.....	22
2.1.3 Lidocaína.....	24
2.1.4 Acepromazina.....	26
2.1.5 Fentanil.....	27
2.1.6 Cetamina.....	29
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	32
3.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	32
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
5 CONCLUSÃO.....	46
BIBLIOGRAFIA.....	48

1 INTRODUÇÃO

O controle da dor nos pequenos animais permanece como uma questão de grande preocupação, levando em conta o fato de ainda haver uma grande porcentagem de veterinários, que rotineiramente, não faz uso de medicação analgésica de maneira eficaz, especialmente nos períodos pré, trans e pós-cirúrgico. Dessa forma, surge a necessidade do aumento conhecimento do uso de agentes analgésicos e o emprego de técnicas anestésicas que visam a diminuição da incidência de sensibilização álgica durante processos cirúrgicos, mesmo aqueles que são de baixa duração ou que os pacientes apresentam baixo desenvolvimento nervoso (FANTONI, 2011).

Exemplos de negligência para o tratamento da dor em atos cirúrgicos são observados continuamente, e vão de um simples procedimento em filhotes de poucos de dias de vida, a casos mais complexos como uma ovariosalpingohisterectomia ou osteossíntese. Isso se dá por diversas vezes, devido a não conscientização de que os animais, assim como os humanos, sentem dor. Tal comportamento é fruto de um passado, no qual se acreditava, que manifestações de vocalizações altas, movimentos rápidos, comportamentos aversivos, eram determinadas como fenômenos do sistema nervoso autônomo e não uma resposta consciente a uma sensação desagradável (HELLEBREKERS, 2002).

Segundo Fantoni (2011), muitas razões para que não se faça o manejo adequado da dor, estão enraizadas em conceitos arcaicos, que foram se arrastando durante os tempos, e que são usados diversas vezes, como motivo para relegar, o tratamento da dor, a um segundo plano. Dentre estes conceitos estão de que o homem deveria suportar a dor, e assim estar apto a resistir a vários desafios e provando ser forte e destemido, e o pensamento filosófico de Renée Descartes, que acreditava com os animais eram como as máquinas e afirmou que: “O grunido de um animal de laboratório é igual ao som de uma carroça defeituosa, portanto, é um equívoco sentir seus lamentos”.

A medicina veterinária tem passado por um grande avanço no tange ao desenvolvimento de técnicas que visam o controle da dor durante cirurgias. Dentre

estas técnicas, destaca-se a anestesia multimodal, que consiste no uso de diversas categorias de fármacos analgésicos, em doses reduzidas, a fim de bloquear a dor por diferentes mecanismos farmacodinâmicos, alcança-se um plano anestésico ideal, além diminuir a probabilidade de efeitos colaterais dose-dependentes (CHOHAN, 2010; MUIR; WIESE; MARCH, 2003).

Com as melhorias das técnicas anestésicas, sabe-se que é preferível o uso concomitante de fármacos analgésicos de diversas categorias, do que o uso de apenas um fármaco para se alcançar plano anestésico e controlar a dor em processos cirúrgicos (YAMAZAKI et al, 2011). Em suma, a analgesia multimodal, utiliza-se do sinergismo entre os fármacos, que atuam em diferentes vias de transmissão e transdução da dor, para se obter um efeito analgésico máximo com doses reduzidas (OLESKOVICZ; TAMANHO, 2011).

O desenvolvimento do presente estudo se mostra como uma boa opção para se avaliar os efeitos analgésicos, relaxantes e hipnóticos produzidos através da associação de fármacos de diferentes classes e em baixas doses. Portanto, objetivou-se avaliar os parâmetros fisiológicos de cadelas que foram submetidas à cirurgia eletiva de ovariosalpingohisterectomia e que foram anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina ou fentanil, associados a cetamina e lidocaína, bem como avaliar qual dos protocolos utilizados produziu o melhor efeito analgésico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FÁRMACOS UTILIZADOS EM ANESTESIA MULTIMODAL

O intuito principal da associação de fármacos na anestesia multimodal, além da diminuição das doses com efeito sinérgico entre eles, é levar o animal ao estado de profunda analgesia, relaxamento muscular e de inconsciência, permitindo assim, que o mesmo seja submetido a processos cirúrgicos que há grande estímulo doloroso (MUIR; WIESE; MARCH, 2003).

Os anestésicos que levam o animal a um estado de inconsciência, preferencialmente, devem ter curto período de ação e baixo tempo de efeito, destacando-se o propofol (PIRES, 2000), que muitas vezes é associado a um fenotiazínico, como a acepromazina, para ter seus efeitos hipnóticos potencializados e promover um maior grau de relaxamento muscular (HALL; CLARKE; TRIM, 2001). Como agentes analgésicos, pode se utilizar associação entre fármacos opióides, morfina ou fentanil (BELMONTE, 2013), com outras classes de fármacos com propriedades analgésicas, como a cetamina (WAGNER et al., 2002) e lidocaína (LAURETTI, 2008).

2.1.1 Propofol

O uso do propofol como agente anestésico, por via intravenosa, se deu por volta de 1977, e logo chamou a atenção de pesquisadores, devido ao rápido despertar do paciente, mesmo após infusões contínuas prolongadas. Por conta disto, tomou lugar dos barbitúricos para sedar pacientes internados em unidades terapia intensiva e que eram submetidos à ventilação mecânica (BARBOSA, 2007).

O propofol, 2-6-di-isopropilfenol, é uma emulsão leitosa em pH 6,5 a 7,0; formulado em 1% de emulsão aquosa, contendo óleo de soja a 10%, glicerol 2,25% e 1,2% de

fosfato de ovos purificados. Devido à presença de produtos orgânicos em sua formulação, é possível que ocorra contaminação e proliferação bacteriana e conseqüentemente a produção de endotoxina (ASSAD et al, 2010; CORTOPASSI; MASSONE, 2009). Por isto, deve ser mantido em refrigeração constante, e após o uso, as sobras devem ser descartadas (CORTOPASSI; MASSONE, 2009). Para diminuir o risco de infecção, pode-se adicionar etilenodiaminotetracético (EDTA) em sua formulação (WAHR et al., 2000).

Seu mecanismo de ação no sistema nervoso central (SNC), promovendo efeito sedativo e hipnótico, ocorre por meio de interação com o sistema neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), sendo este o principal neurotransmissor inibitório presente no SNC. Quando o GABA é liberado, a condução do cloro via transmembrana é ativada. O propofol age aumentando a duração da abertura dos canais de íon cloro, o que leva a uma hiperpolarização da membrana celular pós-sináptica e conseqüente inibição do neurônio pós-sináptico (THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 1996; BELELLI et al., 1999).

Farmacocinética do propofol é caracterizada pelo curto início de ação, levando a perda de consciência com cerca de 20-60 segundos após a sua aplicação intravenosa, e pela rápida depuração. Isto se dá em conseqüência da sua alta lipossolubilidade, o que facilita a sua distribuição para o SNC, e a capacidade de se ligar a proteínas plasmáticas (em torno de 95-99%), favorecendo a sua distribuição para tecidos periféricos (AUGUSTO, 2010; CORTOPASSI; MASSONE, 2009).

O propofol é metabolizado primariamente por conjugação hepática com glicuronídeos e sulfatos, mediada principalmente pelo citocromo P-450, havendo também conjugação extra-hepática. Seus metabólitos inativos são eliminados rapidamente pela urina e, em uma menor quantidade, pela bile (ROBERTSON; JOHNSTON; BEEMSTERBOER, 1992; VILANI, 2012).

O uso do propofol é feito exclusivamente pela via intravenosa, podendo ser usado para indução e manutenção anestésica. A dose para indução anestésica varia entre 2 a 8mg/kg. Para manutenção anestésica, pode-se utilizá-lo tanto por *bolus* intermitente como por infusão contínua. As taxas de infusão contínua variam entre 0,2 a 0,4mk/kg, enquanto que a dose para infusões intermitentes variam entre 0,5 a

2mg/kg para cães e gatos (CORTOPASSI; MASSONE, 2009; PAWSON; FORSYTH, 2010).

Mannarino et al. (2012) compararam os efeitos hemodinâmicos causados entre o uso do propofol individualmente e associado à lidocaína e com lidocaína-cetamina. Os autores destacaram que a administração em *bolus* intermitentes pode resultar em várias concentrações plasmáticas do agente anestésico, sendo que pode ocorrer o surgimento de sobredoses ou subdoses durante o processo anestésico, impedindo que o animal esteja em um plano anestésico ideal, em caso de subdoses, ou que a sua recuperação anestésica seja mais prolongada e/ou ocorra apneia, em caso de sobredoses.

A infusão contínua do propofol, feita com o uso de bombas de infusão de seringas, se mostra como a melhor opção quando se deseja manter o animal em plano anestésico. A infusão contínua do fármaco produz um plano anestésico muito mais estável, pois toda vez que este sofre distribuição e metabolização, ocorre uma nova oferta dele. Além de produzir um plano anestésico muito mais estável e níveis plasmáticos constantes, o que proporcionam uma recuperação mais rápida e geralmente livre de reações excitativas (MANNARINO et al., 2012; NORA, 2008; OLIVEIRA; OLESCOVICKS; MORAES, 2007).

Apesar das suas propriedades hipnóticas, o propofol não apresenta propriedades analgésicas, sendo associado, nos protocolos anestésicos, com fármacos analgésicos. Beier (2007) demonstrou que a associação do propofol com remifentanil, que é um potente opióide, levou a uma redução substancial do propofol infundido devido ao sinergismo entre os fármacos.

Mendes; Selmi (2003) objetivaram determinar os efeitos cardiorrespiratórios da infusão intravascular do propofol, individualmente ou em associação com fentanil, alfentanil, sufentanil, em gatos e concluiu que a infusão de propofol em combinação com estes agentes analgésicos, produziu anestesia satisfatória em gatos.

Em estudo realizado por Pires et al. (2000), foram avaliadas as alterações causadas nos parâmetros de frequência cardíaca e respiratória, oximetria, pressão arterial média e ventilometria, em cães anestesiados com infusão contínua de propofol e pré-medicados com acepromazina e fentanil, e demonstrou que esta associação é

segura, nas condições realizadas no experimento, pois, não causou alterações significativas em nenhum destes parâmetros.

Em avaliação eletrocardiográfica e da pressão arterial de cadelas que passaram pelo processo de esterilização, anestesiadas por infusão contínua de propofol, associado a infusão contínua de morfina ou fentanil a cetamina e lidocaína, Lima et al. (2014) concluíram que ambos protocolos apresentam características seguras para a pressão arterial sistólica, além de não causarem arritmias ou variações intensas nos padrões eletrocardiográficos.

Recentemente foi lançado no mercado veterinário um propofol, cuja formulação é caracterizada por ser em nanoemulsão (Propovet®). Este fora criado com o intuito de promover uma maior estabilidade e segurança na administração do fármaco, além de não necessitar ser mantido sob refrigeração, pois não contém óleo de soja, o que reduz a propensão de crescimento bacteriano, e ter maior estabilidade termodinâmica, o que lhe garante maior uma maior durabilidade (BAKER; NAGUIB, 2005;).

Nanoemulsões são definidas como emulsões de óleo em água, sendo que suas partículas não ultrapassam 1000 nanômetros, apresentando um aspecto translúcido e sem necessidade de veículos adicionais (BAKER; NAGUIB, 2005; MOREY et al., 2006).

No estudo da farmacocinética do propofol em nanoemulsão em felinos, Gehrcke et al. (2013) determinaram o perfil farmacocinético da infusão contínua de propofol em nanoemulsão juntamente com a emulsão lipídica, em 6 gatos sem raça definida, adultos com idade entre 2 e 4 anos. Os autores concluíram que a farmacocinética do propofol em nanoemulsão não difere da emulsão lipídica, após infusão contínua em gatos.

Em cães, Corrêa (2010), utilizando 0,4mg/kg/min, em infusão contínua, por via intravenosa, de propofol em nanoemulsão ou em formulação lipídica, durante 90 minutos, concluiu que o propofol em nanoemulsão apresenta características clínicas, hemodinâmicas, respiratórias, hemogasométricas e bioquímicas semelhantes à formulação em emulsão lipídica comercialmente disponível, sendo ambas adequadas e seguras para a indução e manutenção anestésica em cães hípidos

2.1.2 Morfina

A morfina faz parte da família de fármacos denominados opióides, que são utilizados há cerca de dois mil anos e caracterizados por apresentarem propriedades sedativa e hipnótica, além de serem analgésicos potentes. Os opióides são derivados do resíduo seco do exsudato da cápsula da semente não madura da papoula (*Papaver somniferum*). É utilizada no tratamento da dor aguda e crônica, servindo de base para o controle efetivo da dor somática assim como de dor visceral (CORTOPASSI; MASSONE, 2009; HELLEBREKERS, 2002).

A morfina é amplamente utilizada na medicação pré-anestésica, geralmente em associação com um sedativo, e no tratamento da dor grave, no período pós-operatório. Ela é a opção primária na maioria das situações nas quais a analgesia a médio e longo prazo é necessária, além de não possuir efeito teto, de forma que o aumento da dose aumenta a analgesia. Sendo também o fármaco opióide mais usado para administração epidural (HAMMOND; CHRISTIE; NICHOLSON, 2010).

A morfina é um agonista opióide seletivo dos receptores μ , que são distribuídos amplamente pelo SNC, em especial no sistema límbico (córtex frontal e temporal, amígdala e hipocampo), tálamo, hipotálamo e mesencéfalo, bem como dorsal da medula espinhal. Ela atua ativando as vias nociceptivas descendentes, que modulam a nocicepção, e no sistema límbico, alterando os componentes emocionais da dor (HAMMOND; CHRISTIE; NICHOLSON, 2010; LAMONT; MATHEWS, 2007).

Sua dose analgésica como medicação pré-anestésica e no controle da dor grave no período pós-operatório em cães e gatos é de 0,1 a 0,5mg/kg por via IM ou SC. Por via epidural, sua dose é de 0,1mg/kg, sendo normalmente associada à anestésicos locais ou à solução fisiológica para promover apenas analgesia (WAGNER; DUNLOP; TURNER, 1996).

Quando administrada por via intravascular, pode causar a liberação de histamina e hipotensão, porém a ocorrência destes efeitos está relacionada à dose e a rapidez da administração do fármaco. A dose terapêutica de 0,5mg/kg, diluída em 5ml de solução salina a 0,9%, administrada de forma lenta e fracionada, 1ml/min, ou seja, 0,1mg/kg/min, em animais com dor aguda, é segura, causa alívio rápido da dor e não leva a alterações hemodinâmicas significativas (FANTONI; GAROFALO, 2011).

A morfina é predominantemente metabolizada por via hepática, por meio de conjugação com o ácido glicurônico, formando dois metabólitos principais, morfina-3-glicuronida (75-85%), que não possui atividade analgésica, e morfina-6-glicuronida (5-10%), que age nos receptores μ e é responsável por causar depressão respiratória e ter ação analgésica até superior a morfina não metabolizada. Tem meia-vida de eliminação de 2-3 horas e seus metabólitos são excretados primariamente por filtração glomerular e de 7-10% por via biliar (AUGUSTO, 2010).

Os principais efeitos adversos observados com a administração da morfina são liberação de histamina, devido a provável ligação com mastócitos o que induz a sua degranulação, no entanto, este mecanismo ainda está obscuro, náuseas e vômitos, por estimular a zona deflagradora dos quimiorreceptores localizados no terceiro ventrículo do SNC, e depressão respiratória, devido a região bulbar possuir uma grande distribuição de receptores μ , o que a leva a uma menor capacidade de resposta respiratória ao aumento do dióxido de carbono (GÓRNIAK, 1996; VEIEN et al., 2000).

Apesar da descoberta e desenvolvimento de analgésicos mais potentes, poucos se mostraram tão eficazes no tratamento da dor como a morfina e é considerada o opióide padrão em relação aos agonistas μ . Devido a isto, diversos tem sido os estudos que visam analisar a sua eficácia. Mastrocinque; Fantoni (2009) aplicaram 0,2mg/kg de morfina e 2mg/kg de tramadol, ambos por via IV após a indução anestésica, em 30 cadelas que foram submetidas a ovariohisterectomia (OSH). Os autores não observaram diferenças entre os grupos na analgesia e destacou que os dois podem ser utilizados preventivamente para controlar a dor logo após a OSH, sem causar efeitos adversos expressivos.

A morfina, quando administrada por via epidural, ou associada a bupivacaína, produz um efeito seguro e eficaz de indução a analgesia de longa duração em cães e gatos e é superior ao padrão de gestão da dor pós-operatória com injeção repetida de oximorfona e cetoprofeno (TRONCY et al., 2002).

Cadelas anestesiadas por Tamanho et al. (2010) e que receberam 0,1mg/kg associada a 1ml/kg de lidocaína a 2% para cada 3kg de peso vivo, por via epidural

na região lombossacra, tiveram mínimas alterações cardiovasculares e hemogasométricas durante a realização de cirurgias de OSH.

Lucas et al. (2001) compararam os efeitos fisiológicos e analgésicos da morfina, quando utilizada por via IV ou IM, na dose de 0,12mg/kg/h, por infusão contínua, e 1mg/kg, por via IM, no momento da indução, extubação e a cada 4 horas, em cães submetidos a laparotomia. Os autores não observaram depressão respiratória nem incidência de efeitos adversos, no entanto houve diminuição na frequência cardíaca, temperatura retal e nas concentrações de sódio e potássio séricos em comparação aos valores pré-anestésicos em alguns cães submetidos em ambos os protocolos anestésicos.

2.1.3 Lidocaína

A lidocaína, foi descoberta em 1943 e introduzida na rotina clínica em 1948, como anestésico local, é provavelmente o agente anestésico local mais utilizado na medicina veterinária (BROWN et al., 1999).

Como anestésico local, atua se ligando aos receptores dos canais de sódio dos neurônios, evitando que este íon, durante o potencial de ação, flua para dentro da célula neuronal e desta forma, impede que ocorra a propagação do potencial de ação gerado por um estímulo doloroso (PAWSON; FORSYTH, 2010; SKARDA; TRANQUILLI, 2007).

Pela via epidural, seu uso na medicina veterinária já é consagrado, devido ao seu baixo custo, facilidade de realização e a proporcionar ao paciente maior qualidade analgésica nos períodos trans e pós-cirúrgicos, sendo indicada para cirurgias de mastectomia, OSH, redução de prolapsos e procedimentos nos membros pélvicos (ASHMAWI, GAROFALO, 2011).

Cassu et al. (2008) utilizaram em um estudo, dois grupos de cadelas que foram submetidas à cirurgias de OSH, utilizando as doses, por via epidural, de 8,5mg/kg de lidocaína ou de 5µg/kg de fentanil associado a 6,5mg/kg de lidocaína. Ambos protocolos foram capazes de reduzir a liberação de cortisol e causaram alterações mínimas na frequências cardiorrespiratórias.

A lidocaína também é utilizada para tratar arritmias ventriculares agudas em diferentes condições clínicas, por promover estabilização das membranas celulares do miocárdio pelo bloqueio de canais de sódio dependentes e devido a sua meia-vida curta, seu rápido início de ação, eficácia e segurança (TRAPPE, 2003).

Em estudo experimental, Thiesen et al. (2012) utilizaram as doses de 50µg/kg/min, 100µg/kg/min e 200µg/kg/min em cães que tiveram arritmias induzidas pela aplicação de adrenalina e anestesiados com isoflurano. Os autores concluíram que a lidocaína se mostrou eficiente quando utilizada preventivamente para prevenção de extrassístoles ventriculares induzidas pela adrenalina, além de notarem que a associação de lidocaína e isoflurano em cães, mostrou-se como opção viável para ser aplicada a pacientes que apresentem condições para o desenvolvimento de distúrbios de ritmo cardíaco de origem ventricular.

Apesar de seus efeitos locais e antiarrítmicos, anestesistas têm voltado seus estudos para as propriedades analgésicas sistêmicas da lidocaína, quando utilizada por via IV em *bolus* ou por infusão contínua, sendo muito utilizada como terapia analgésica suplementar, durante anestesia geral inalatória ou injetável (AUGUSTO, 2010).

Seu mecanismo de ação analgésica sistêmica ainda é pouco compreendido. Cerejo et al. (2013) acreditam que a lidocaína, quando aplicada por via IV, atue causando depressão no sistema nervoso central, devido ao bloqueio das células da medula espinhal, dos neurônios dos cornos dorsais e dos neurônios responsáveis pela transmissão da dor visceral.

Lauretti (2008) destaca um aspecto multifatorial de ação devido a sua interação com os canais de sódio, assim como, a ação direta ou indireta em diferentes receptores e vias de transmissão nociceptivas, dentre elas, receptor agonista muscarínico, inibidor de glicina, redução da produção de aminoácidos excitatórios, redução da produção de tromboxano A2, liberação de opióides endógenos, redução de neurocininas e liberação de adenosina trifosfato.

Em um estudo realizado com cães anestesiados com propofol, a administração de uma dose *bolus* com 1,5mg/kg/IV de lidocaína, seguida de manutenção de

0,25mg/kg/min, foi capaz de potencializar a hipnose e a analgesia produzidas pelo propofol, além de minimizar a depressão cardiovascular (MANNARINO et al., 2012).

Valverde et al. (2004) observaram que cães anestesiados com isoflurano e que receberam infusão contínua de lidocaína, necessitaram de 43,3% menos de anestésico inalatório para se manter o plano anestésico. Matsubara et al. (2009) também utilizaram lidocaína por infusão contínua, nas doses de 50µmg/kg/min e de 200µmg/kg/min, em cães anestesiados com sevoflurano. A CAM (concentração alveolar mínima) do sevoflurano para grupo que recebeu 50µg/kg/min, foi reduzida em 15%, ao passo que o grupo que recebeu 200µg/kg/min, teve sua CAM reduzida em 37%.

Souza (2011) associou lidocaína à infusão contínua de xilazina em equinos. O autor observou que os animais, que receberam a associação, tiveram seus limiares nociceptivos aumentados em 115% na mediana e não foram encontradas alterações na frequência cardíaca e no ETCO₂, em comparação ao grupo que recebeu apenas xilazina por infusão contínua.

2.1.4 Acepromazina

A acepromazina é um fármaco empregado largamente como medicação pré-anestésica na Medicina Veterinária, faz parte da família dos fenotiazínicos e é caracterizada por promover tranquilização leve, sem, no entanto, levar a um desligamento do animal ao meio ambiente, diminuição dos reflexos motores, hipotonia muscular, ação anti-histamínica, antiemética, antiarrítmico, antiespasmódico, adrenolítico e promover a potencialização dos anestésicos gerais, seja injetáveis ou inalatórios (MUIR; HUBBEL, 1995; NUNES et al., 1999).

A acepromazina tem a capacidade de provocar bloqueio dos receptores α₁-adrenérgicos periféricos, que são responsáveis por promover contração da musculatura lisa vascular, isto causa um de seus efeitos adversos de maior importância que é o quadro de hipotensão arterial devido a vasodilatação periférica (FARVER; HASKINS; PATZ, 1986). A vasodilatação pode ocasionar uma taquicardia reflexa e contribuir com a perda de calor para o meio ambiente, agravando ainda

mais o quadro de hipotermia que pode ser ocasionado devido à depressão dos centros termorreguladores presentes no hipotálamo (MEYER, 1997).

No sistema respiratório, causa leve depressão respiratória, contudo, tem a capacidade de potencializar a ação depressora de outros fármacos, incluindo os anestésicos gerais, devido à diminuição da sensibilidade dos quimiorreceptores ao dióxido de carbono (CORTOPASSI; MASSONE, 2009).

Acepromazina e alfentanil foram associados na pré-medicação anestésica em 30 cães e observou-se que tanto a acepromazina isolada como a associada ao alfentanil foram efetivas, pois contribuíram para a obtenção de técnica anestésica isentas de efeitos adversos, já que não foram observadas excitação e nem mioclonia (CORTOPASSI; HOLZSCHUH; FANTONI, 2000).

2.1.5 Fentanil

O fentanil é um opióide sintético derivado da morfina, que foi sintetizado em 1960 e é 50 a 100 vezes mais potente do que ela, devido a sua alta afinidade pelos receptores opióides do tipo μ (CHIU; WHITE, 2004).

Este opióide possui alta lipossolubilidade, o que lhe confere capacidade de chegar rapidamente ao SNC e promover as suas atividades analgésicas e sedativas, possui curto período de início de ação (1 minuto), no entanto, curto período de duração (15-20 minutos). Devido a isto, é frequentemente incluído como adjuvante nos protocolos pré-anestésicos, e no período intraoperatório, é usado em infusão contínua, associado a outros fármacos anestésicos gerais inalatórios ou intravenosos ou quando se deseja aumentar a analgesia, através de uma dose *bolus* por via IV (HELLEBREKERS, 2002; MASSONE, 2003).

Por via intravenosa, a sua dose varia de 2-5 μ g/kg, podendo ser repetida a cada 15-20 minutos e por infusão contínua sua dose varia de 0,4-0,7 μ g/kg/min, além de não causar liberação de histamina quando aplicado por via IV (HAMMOND; CHRISTIE; NICHOLSON, 2010; CORTOPASSI; MASSONE, 2009).

O fentanil, assim como a morfina, tem metabolização hepática, sendo a maior parte de seus metabólitos, eliminada via filtração renal (MANICA, 1997).

Os efeitos adversos do fentanil são semelhantes aos dos outros agonista μ , podendo causar depressão respiratória dose dependente. Atua também nos núcleos vagais e na atividade cronotrópica cardíaca, levando a um quadro de bradicardia, diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial (FANTONI; GAROFALO, 2011).

Belmonte et al. (2013) utilizaram a infusão contínua de 0,03 μ g/kg/min de fentanil, associado a 50 μ g/Kg/min de lidocaína e 10 μ g/Kg/min de cetamina em solução de NaCL a 0,9%, em cães que passaram pelo procedimento de artroscopia do joelho. Esta associação não causou alterações nas características cardiorrespiratórias, além de proporcionar uma redução no requerimento do anestésico geral. Quando aplicado 5 μ g/kg por IV, seguido de infusão contínua de 0,15 μ g/kg/min, é capaz de diminuir 35% da CAM (concentração alveolar mínima) de cães anestesiados com isoflurano e não causar nenhum efeito adverso (UEYAMA et al., 2009).

Gremião et al. (2003) administraram fentanil na dose de 30 μ g/kg, durante 20 minutos, seguida por infusão contínua na velocidade de 0,2 μ g/kg/min através de uma bomba de infusão contínua. Os autores concluíram que a administração de fentanil em infusão contínua reduziu a CAM do isoflurano em 42%, permitindo uma redução na necessidade do agente anestésico durante o período transanestésico, além de demonstrar que a utilização deste fármaco produziu uma adequada estabilidade cardiovascular.

Em um estudo, no qual 8 cadelas, passariam pela retirada de cadeia mamária unilateral, o uso de fentanil na dose de 5 μ g/kg/IV em *bolus*, seguido de 0,5 μ g/kg/min por infusão contínua, foi capaz de reduzir de 54-66% o requerimento do isoflurano (STEAGALL et al., 2006).

O uso do fentanil tem sido estendido para o tratamento da dor pós-operatória e dores crônicas, através do uso de *patches* transdérmicos que liberam o fármaco para ser absorvido lentamente através da pele. Em pacientes humanos, que passaram pelo procedimento de laminectomia e receberam adesivos contendo fentanil, 10 horas antes da cirurgia, com liberação de 25 μ g/hora, tiveram redução de

60% no consumo de dipirona no período pós-operatório, comparado com o grupo que recebeu placebo, pela mesma via de administração (LAURETTI et al., 2009).

Gatos que receberam adesivos com fentanil, com liberação de 25µg/h, quatro horas antes da cirurgia de onicotomia, apresentaram melhores escores de recuperação e menores escores de dor, em comparação a gatos que passaram pelo mesmo procedimento e receberam butorfanol como analgésico (FRANKS et al., 2000).

2.1.6 Cetamina

Esta arilcicloalquilamina, 2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona, derivada da fenciclidina, foi introduzida na prática hospitalar na década de 1960, tendo como peso molecular 238 daltons e pKa de 7,5 e sendo referida como anestésico dissociativo, por promover amnésia, analgesia, paralisação dos movimentos, perda sensorial, sem no entanto, causar perda completa dos reflexos vitais (OLIVEIRA et al., 2004).

É apresentada no mercado em mistura racêmica de dois isômeros opticamente ativos, o R(-) e o S(+), associada aos conservantes cloreto de benzetônio e ao clorbutanol. O isômero S(+) é originado da purificação da fórmula convencional e possui um maior poder analgésico trans e pós-operatório, sem causar maior incidência de feitos alucinógenos, além de ser eliminada mais rapidamente que o isômero R(-), resultando em um curto período de ação e de recuperação (SILVA et al., 2010).

O mecanismo de ação da cetamina é complexo, uma vez que a mesma interage com vários tipos de receptores em diferentes locais de ligação. Em suma, a cetamina promove antagonismo não competitivo dos receptores NMDA (N-metil D-Aspartato) do SNC, envolvidos na condução dos impulsos sensoriais espinhal, talâmico, límbico, cortical e subcortical, ligando-se aos receptores de fenciclidina no canal NMDA, o que impede a ativação do canal pelo glutamato ou aspartato (aminoácidos excitatórios) de maneira não-competitiva; tem ação agonista nos receptores opióides sigma na medula espinhal, tendo também afinidade pelos receptores μ e κ ; faz ação antagonista nos receptores muscarínicos do SNC,

impedindo a liberação de acetilcolina; impede a captação das catecolaminas noradrenalina, dopamina e serotonina; potencialização do ácido gama-aminobutírico (FANTONI; CORTOPASSI,2009; SILVA et al., 2010).

A cetamina é biotransformada por um sistema de enzimas microsossomais presentes no fígado, pelo processo de N-metilação, o que gera vários metabólitos, dentre eles a norcetamina. Este metabólito possui 20-30% de atividade analgésica. A excreção da cetamina e de seus metabólitos é feita principalmente por via renal (PAWSON, 2010).

Os efeitos farmacológicos provocados pela cetamina caracterizam-se pela estimulação cardiovascular, aumentando do débito cardíaco, pressão arterial média e força de contração ventricular. No sistema respiratório, causa alterações moderadas, no entanto, quando utilizada em altas doses, pode provocar respiração apnêustica (AUGUSTO, 2010; REBOSO; GONZALEZ, 1999).

Apesar da cetamina ter sido usada durante um grande período como agente anestésico cirúrgico, pesquisas demonstraram que seu emprego, em baixas doses, é capaz de bloquear os receptores tipo NMDA, e assim, conservar a sua característica analgésica e anti-hiperalgésicas, mesmo em baixas doses. Em experimento elaborado por Pascoe et al. (2007), seis gatos anestesiados com isoflurano e que receberam taxas de infusão contínua de cetamina, na dose 23µg/kg/min; 46µg/kg/min e 115µg/kg/min; tiveram redução de 45±17%, 63±18% e 75±17%, respectivamente, na CAM do isoflurano.

Em outro estudo, cadelas submetidas à cirurgia de OSH que receberam 1mg/kg de cetamina na indução e foram mantidas em plano anestésico com anestesia total intravenosa, com infusão de 0,06mg/kg/min e 0,28mg/kg/min de propofol, tiveram estabilidade cardiovascular preservada e anestesia cirúrgica satisfatória (GASPARINI et al., 2009).

Equinos que receberam infusão contínua de 0,01mg/kg/min de cetamina S(+) durante anestesia geral inalatória com 1,5 CAM de halotano, não tiveram agravados a depressão cardiocirculatória, respiratória e hemogasométrica promovidas pelo halotano (BORGES et al., 2010).

Cães que receberam cetamina associada à lidocaína por infusão contínua, tiveram a redução significativa de 62,8% na CAM do sevoflurano (WILSON et al., 2008).

Gatos submetidos à infusão contínua de 22mg/kg/hora de cetamina, não apresentaram alterações nas avaliações do eletroencefalograma, mantendo estáveis a FC, FR e pressão arterial, além da eliminação das respostas autonômicas nociceptivas (TAYLOR; VIERCK 2003).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Para realização deste estudo, o delineamento experimental foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, campus de Cruz das Almas, sob o protocolo 23007.002887/2015-09.

Foram selecionadas 20 cadelas sem raça definida, adultas, com idade entre 3-6 anos, peso médio de 12,4kg, provenientes da Associação Protetora de Animais (APA), situada no município de Feira de Santana-Bahia. Todos os animais foram submetidos a exames prévios para atestar bom estado físico e corpóreo, além de exames laboratoriais, como hemograma, dosagem sérica de ureia, creatinina, enzimas alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA), e ultrassonografia para descartar possível prenhez.

As cadelas selecionadas foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos de 10 animais, os quais foram denominados de Grupo MLK (GMLK), que recebeu infusão contínua de morfina/lidocaína/cetamina e Grupo FLK (GFLK), que recebeu a infusão com fentanil/lidocaína/cetamina.

As cadelas selecionadas foram encaminhadas para uma clínica particular, onde foram contidas em canis e submetidas a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 4 horas, antes do procedimento cirúrgico. Durante este período, foram submetidas a tricotomia prévia em membro anterior direito e região ventral do abdômen para venóclise e realização da cirurgia respectivamente.

Como medicação pré-anestésica (MPA), os animais de ambos os grupos receberam acepromazina na dose de 0,03mg/kg por via IM. O GMLK recebeu 0,5mg/kg de morfina e o GFLK recebeu 0,05mg/kg de fentanil, ambos opióides aplicados

juntamente com a acepromazina na mesma seringa, 10 minutos antes da indução anestésica geral

Decorridos 10 minutos da aplicação da MPA, os animais foram colocados em decúbito lateral esquerdo e tiveram a veia cefálica direita acessada por meio de cateter compatível com o calibre do vaso, por onde foi administrada solução fisiológica a 0,9%.

Em seguida, foi feita a indução anestésica geral utilizando propofol na dose 5mg/kg por via IV. Após a perda dos reflexos laringo-traqueal, óculo-palpebral e do tônus mandibular, as cadelas foram entubadas, com auxílio de laringoscópio, para passagem da sonda endotraqueal de Magil, com diâmetro adequado ao porte de cada animal. A sonda foi conectada ao circuito circular valvular, conectado ao aparelho de anestesia inalatória, pelo qual foi fornecido oxigênio a 100% na taxa de 10ml/min/kg, com a manutenção deste sendo mantida por respiração espontânea.

Após a indução anestésica geral, foi fornecido em *bolus* e na mesma seringa a associação de 1,5mg/kg de lidocaína e 1mg/kg de cetamina, por via IV, em ambos os grupos.

Os animais foram transferidos para calha cirúrgica, coberta por colchão térmico e tapete absorvente, posicionados em decúbito dorsal e foi iniciada a manutenção da anestesia com a infusão de propofol em ambos os grupos, utilizando bomba de infusão contínua de seringa, e administração da solução MLK ou FLK, através de bomba de infusão contínua de soro, para os respectivos grupos.

O propofol foi infundido através do acoplamento de uma torneira de três vias no cateter já posicionado na veia cefálica direita. A taxa de infusão utilizada foi 0,2mg/kg/min. As soluções MLK e FLK foram infundidas através da cateterização da veia jugular direita, na taxa 10ml/kg/hora.

Para a solução MLK, diluiu-se 10mg de morfina, 150mg de lidocaína e 30mg de cetamina em 500ml solução fisiológica a 0,9%. A solução FLK foi preparada substituindo a morfina por 0,1mg de fentanil. Deste modo, o grupo GMLK recebeu 50µg/Kg/min de lidocaína, 10µg/Kg/min de cetamina e 3,3µg/Kg/min de morfina e o

GFLK recebeu 50µg/Kg/min de lidocaína, 10µg/Kg/min de cetamina 0,03µg/Kg/min de fentanil.

Através do uso de monitor multiparamétrico, foram avaliadas as variáveis de interesse durante o ato cirúrgico, dentre elas a frequência cardíaca (FC), pressão arterial não invasiva sistólica (PAS) e diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência respiratória (FR), temperatura corporal (TC), saturação de oxigênio na hemoglobina (SPO₂).

A FC foi avaliada com eletrocardiograma, com uso de eletrodos fixados nos membros anteriores e posteriores com leitura na segunda derivação de Eithoven. Antes da MPA e da indução anestésica geral, a avaliação foi feita por meio de estetoscópio.

A PAD e PAS foram obtidas após o animal ter sido colocado na calha cirúrgica através do acoplamento de manguito apropriado para a espécie, cuja largura devesse equivaler a 40% da circunferência do membro, na região proximal do rádio esquerdo. A PAM foi obtida utilizando a fórmula:

$$PAM = \frac{PAS + (PAD \times 2)}{3}$$

A FR foi avaliada através de sensor ventilatório, acoplado entre a sonda endotraqueal e o circuito circular valvular, conectado ao aparelho de anestesia. Antes de ser conectado ao aparelho multiparamétrico, obteve-se a FR com o uso de estetoscópio e/ou pela quantidade dos movimentos respiratórios da caixa torácica por minuto. A SPO₂ foi obtida por meio de oxímetro, com uso de sensor para oximetria adaptado na língua dos animais. A TC foi mensurada por sensor de temperatura integrado ao monitor multiparamétrico, com acoplamento do mesmo na ampola retal. Antes da MPA e indução anestésica geral, a TC foi obtida por via retal com uso de termômetro digital.

As mensurações tiveram início antes da MPA, no momento zero (M0), dez minutos após a MPA e antes da indução e aplicação do *bolus*, momento 1 (M1) e início da cirurgia, momento 2 (M2). As demais variáveis foram observadas em momentos do ato cirúrgico em que ocorre maior estímulo alérgico para as cadelas, momentos 3; 4; 5

e 6 (M3, M4, M5 e M6) e ao final do processo operatório, momento 7 (M7), como demonstra o quadro a seguir:

Quadro 1 – Delineamento dos momentos para avaliação paramétrica dos valores fisiológicos de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina ou fentanil, associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.

TEMPO	ATIVIDADE	VARIÁVEIS MENSURADAS
M0	Antes da MPA	FC, FR, TC
M1	Antes da indução e <i>bolus</i>	FC, FR, TC
M2	Início da cirurgia	FC, FR, TC, PAS, PAD, PAM, SPO ₂
M3	Incisão de pele, subcutâneo e linha alba	FC, FR, TC, PAS, PAD, PAM, SPO ₂
M4	Tração, pinçamento e secção do ovário direito.	FC, FR, TC, PAS, PAD, PAM, SPO ₂
M5	Tração, pinçamento e secção do ovário esquerdo.	FC, FR, TC, PAS, PAD, PAM, SPO ₂
M6	Pinçamento e secção do coto uterino	FC, FR, TC, PAS, PAD, PAM, SPO ₂
M7	Final da cirurgia	FC, FR, TC, PAS, PAD, PAM, SPO ₂

Com forma de padronização, as cirurgias foram sempre realizadas pelo mesmo cirurgião (que desconhecia quais protocolos estavam sendo empregados), anestesista e auxiliares. O tempo cirúrgico foi avaliado em minutos. Como referências para a presença de dor, foram tomados os aumentos de 20% na FC e PAS, utilizando-se fentanil por via IV, na dose de 2-4µg/kg, para resgate analgésico.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tempo médio de cirurgia foi 12,7min e 10,4min, para GMLK e GFLK, respectivamente. Os dados foram obtidos fazendo-se a média dos parâmetros de cada grupo separadamente (Tabela 1).

Tabela 1 – Valores médios da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura (T), saturação de hemoglobina na hemácia (SPO₂), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK), associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.

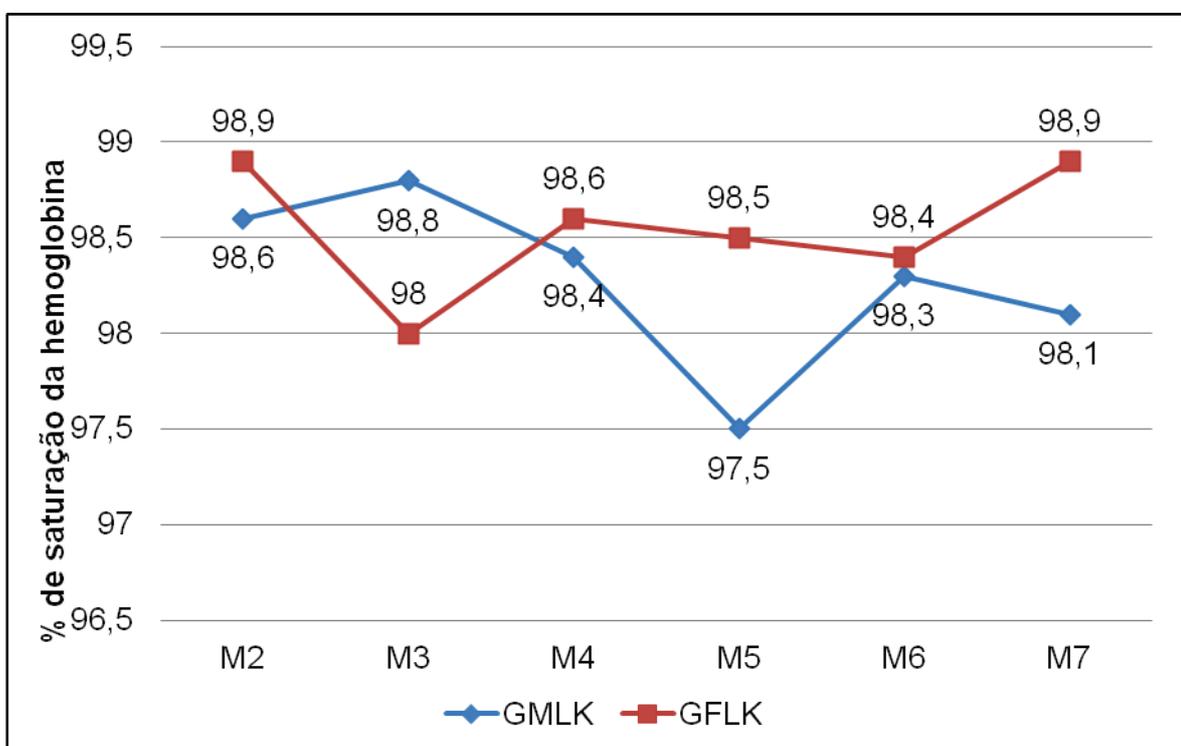
Variáveis	Grupos	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
FC (bpm)	GMLK	132,8	98,2	107,7	113,7	117,9	121,4	115,6	110
	GFLK	118,7	97,2	127,8	121,1	122,7	118,2	113,3	109,4
FR (mpm)	GMLK	50	27,8	25,7	28,7	27	26,7	26,7	26
	GFLK	44,4	47	20,1	21,2	21,5	21,7	21,7	20,3
T (°C)	GMLK	38,5	37,9	37,6	37,6	37,4	37,5	37,5	37,3
	GFLK	38,7	38,6	38,2	38,1	37,6	38,0	38,0	37,9
SPO₂	GMLK	-	-	98,6	98,8	98,4	97,5	98,3	98,1
	GFLK	-	-	98,9	98	98,6	98,5	98,4	98,9
PAS	GMLK	-	-	111,4	114,9	126,6	129	127,4	121,6
	GFLK	-	-	111,2	111	121,1	123,1	122	118,6
PAD	GMLK	-	-	76,2	73,9	81,3	86,2	84,6	80,4
	GFLK	-	-	74,3	73,6	80,9	82	79	73,8
PAM	GMLK	-	-	87,7	88,3	96,2	97,4	98,8	94
	GFLK	-	-	86,6	85,9	94,4	95,7	93,3	88,7

A intubação dos animais e o fornecimento de O₂ a 100%, pelo sistema circular valvular semiaberto, favoreceram para que a saturação da hemoglobina estivesse sempre próxima aos 100% em ambos os grupos (Gráfico 1).

Permanecendo acima dos valores mínimos fisiológicos, que oscilam sempre acima de 95% (HASKINS, 2007). Estes dados corroboram com os resultados de Belmonte et al. (2013) e Mannarino (2002), que utilizaram o isoflurano e propofol, respectivamente, como agentes anestésicos gerais em seus estudos e fazendo uso

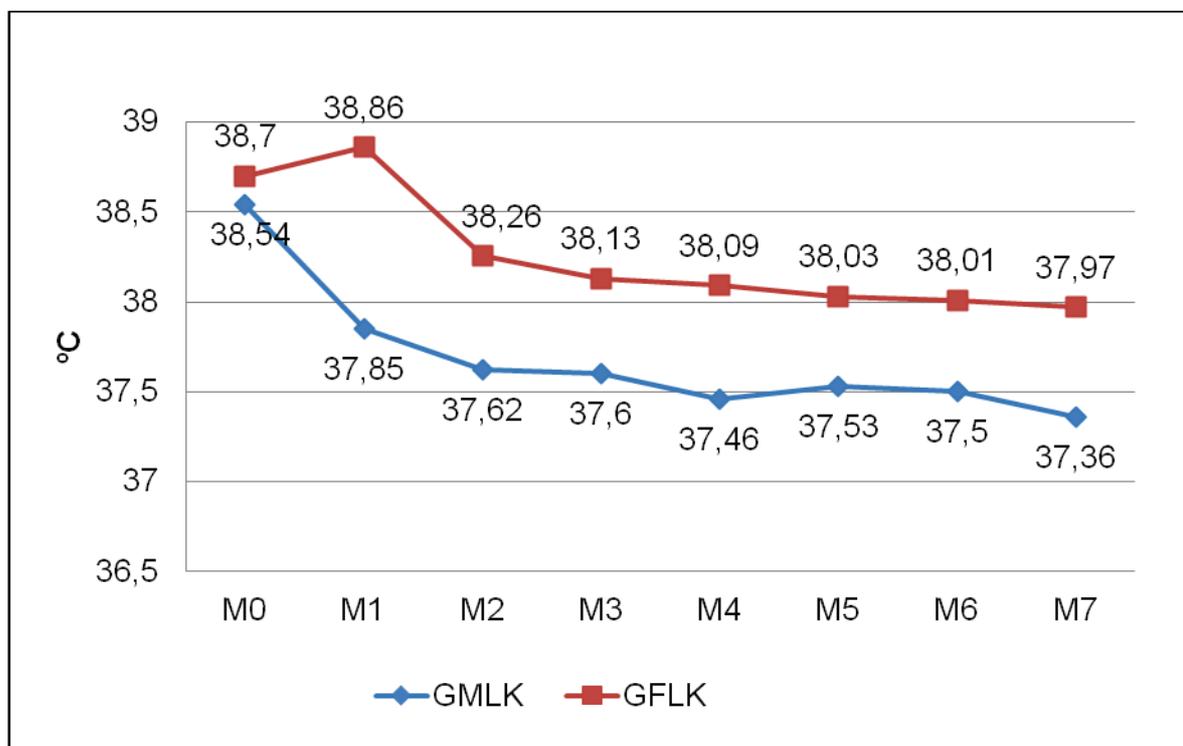
do mesmo sistema de fornecimento de O₂ do presente experimento. Os resultados encontrados foram superiores aos de Pires et al. (2000), que utilizaram para fornecimento de O₂, o sistema de Bain com um fluxo de 200ml/kg/min, o que demonstra que o sistema circular valvular semiaberto mostra-se uma boa opção para se em manter os níveis adequados de SPO₂, além de utilizar menor fluxo de O₂.

Gráfico 1 – Representação gráfica dos valores médios da saturação de oxigênio na hemoglobina (SPO₂) em cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK) associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.



Na mensuração da temperatura retal, houve redução em ambos os grupos durante os momentos avaliados, sendo que no GMLK houve uma redução mais acentuada (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Representação gráfica dos valores médios da temperatura corporal de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK) associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.



A temperatura corporal decresceu com o decorrer do tempo, em ambos os grupos. Isto se deve em parte à ação hipotensora e a depressão da resposta termorreguladora hipotalâmica causada pela acepromazina (CORTOPASSI; MASSONE, 2009) e a ação do propofol, que atua como agente depressor dos centros medulares do SNC, dentre eles o termorregulador, e ao intenso miorrelaxamento promovido, o que impediu que a atividade muscular produzisse calor para o corpo (GUYTON, 2006).

Contudo, as temperaturas apresentadas pelos dois grupos permaneceram acima de 37°C, o que demonstra que a baixa dose utilizada da acepromazina (0,03mg/kg) e a baixa taxa de infusão contínua do propofol (0,02mg/kg/min) associadas a utilização do colchão térmico, mostraram-se efetivas para a manutenção e uma menor perda da temperatura corporal.

Resultados semelhantes foram relatados por Gasparini et al. (2009), ao utilizarem infusão contínua de propofol associado à cetamina, em cadelas submetidas a OSH. Diferentemente, Souza et al. (2003) observaram queda significativa da temperatura corporal de gatas pré-tratadas com acepromazina e submetidas a doses fracionadas de propofol. Ressalta-se que os autores fizeram uso de 0,2mg/kg de acepromazina para MPA e 6,0mg/kg de propofol para a indução anestésica geral, doses estas, superiores as que foram administradas no presente estudo, demonstrando que o grau de depressão da temperatura corporal, causada por estes fármacos, é proporcional às doses utilizadas.

O GFLK apresentou um nível de perda de temperatura menor em comparação ao GMLK, sendo observado aumento da temperatura em cinco cadelas entre os momentos M0 e M1. Segundo Gremião (2003) e Hammond; Christie; Nicholson (2010), esta ocorrência pode estar relacionada a uma sensibilização auditiva e elevação do centro termorregulador do hipotálamo, causadas pela administração IM do fentanil que contrapôs a ação termodepressora da acepromazina.

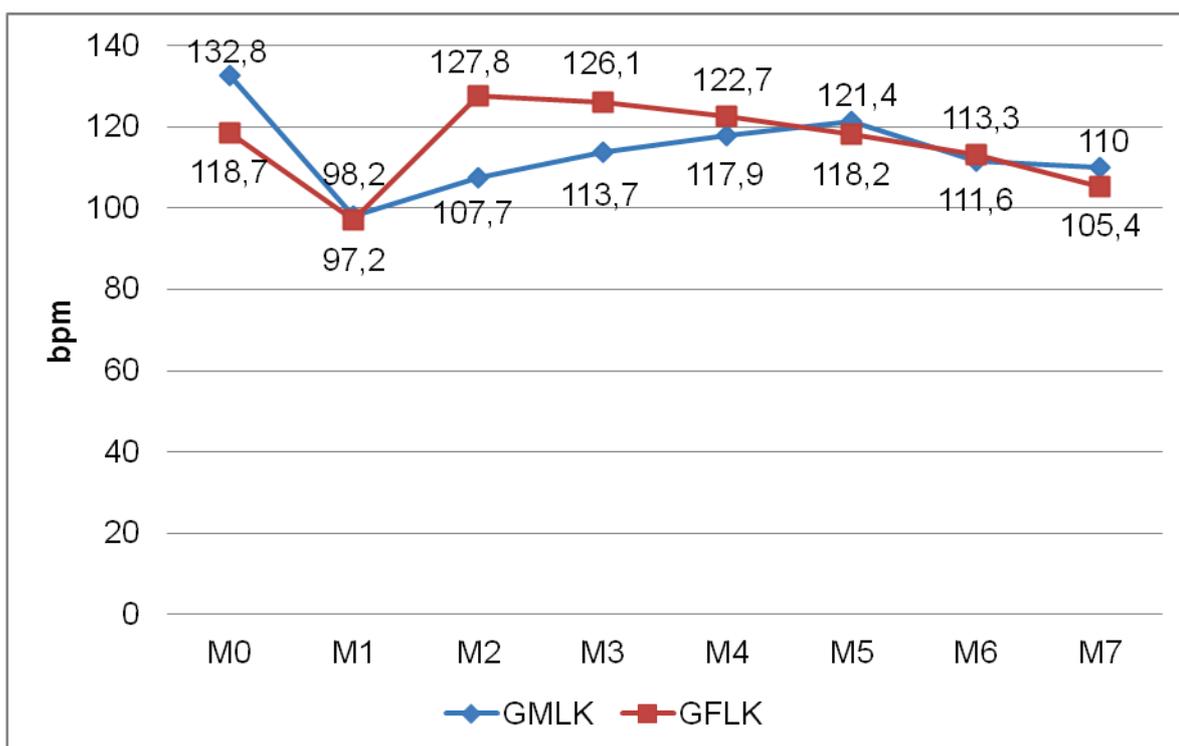
Entre os momentos M0 e M1 ocorreu diminuição dos batimentos cardíacos nos dois grupos, sendo que, após indução e aplicação do *bolus*, ocorreu aumento na frequência cardíaca nos momentos que se seguiram, maior no GFLK, no entanto observou-se que a mesma se manteve estável e dentro dos parâmetros fisiológicos, mesmo quando ocorreu maior estímulo alérgico nos momentos M4, M5 e M6, para os dois grupos estudados (Gráfico 3).

A queda da FC observada entre os momentos M0 e M1 pode ser devido à ação dos opióides no núcleo vago central (FANTONI; GAROFALO, 2011) e ao maior relaxamento causado pela aplicação da acepromazina. Apesar desta causar hipotensão, e assim poder gerar uma taquicardia reflexa (PAWSON, 2010), este fato não foi observado nas avaliações, possivelmente, em decorrência da baixa dose utilizada na MPA não causar uma hipotensão muito pronunciada.

Almeida et al. (2000), ao analisarem, os efeitos cardiorrespiratórios da associação entre tiletamina/zolazepam em cães pré-tratados ou não com acepromazina, verificaram aumento na frequência cardíaca a partir do momento em que a associação entre o benzodiazepínico e o anestésico dissociativo foi aplicada. Os

seus achados corroboram com os valores apresentados nas análises dos dados da frequência cardíaca apresentados entre os momentos M1 e M2, que ocorreu após aplicação do *bolus* de cetamina e lidocaína. Deste modo, é possível que este aumento dos batimentos cardíacos esteja associado à ação simpatomimética com a inibição do tônus vagal pela cetamina, que mesmo em doses baixas, é capaz de produzir aumento significativo da frequência cardíaca (SILVA et al., 2010), sendo que este efeito foi mais pronunciado no GFLK, que obteve média superior a do MLK nos momentos M2, M3 e M4, e próxima a do GMLK no momento M6.

Gráfico 3 – Representação gráfica dos valores médios da frequência cardíaca de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK) associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.



A cetamina, além da sua atividade analgésica, pode ter contribuído para a estabilidade cardíaca em ambos os grupos, permanecendo a média sempre no intervalo considerado normal para a espécie canina, que é em torno 70 a 180bpm (PADDLEFORD, 2001).

Nos momentos iniciais, a frequência cardíaca do GFLK permaneceu com média acima do GMLK, fato que contrapõe os achados de Belmonte et al (2013), que

anestesiaram cães submetidos à artroscopia do joelho, utilizando isofluorano como anestésico geral e infusão contínua de morfina ou fentanil, associados a cetamina e lidocaína, e observaram que as médias da frequência cardíaca dos animais que receberam a solução com fentanil, foram menores do que os que receberam com morfina, devido ao fentanil causar uma depressão na frequência cardíaca maior do que a morfina. No entanto não foi utilizada a dose *bolus* de 1mg/kg de cetamina antes do início da infusão contínua do FLK ou MLK, e desta forma não ocorreu o estímulo simpatomimético inicial observado nas cadelas em estudo.

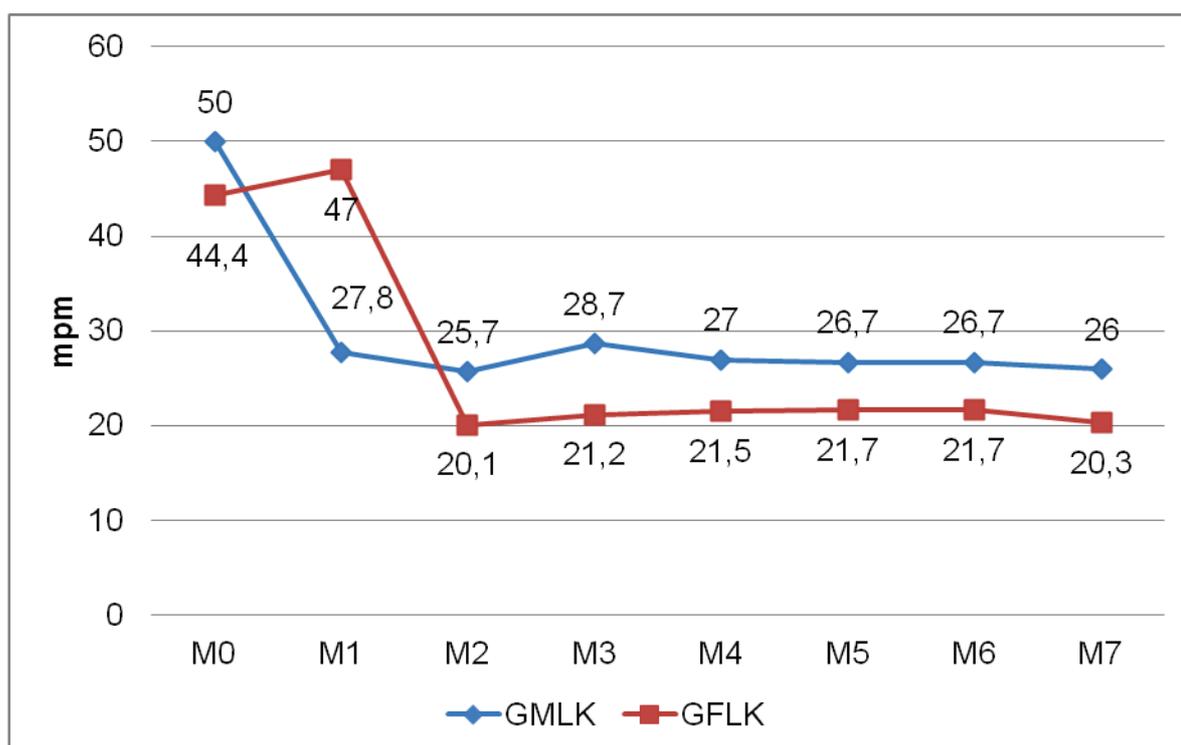
Contudo, nos momentos M5, M6 e M7, há diminuição da frequência cardíaca no GFLK e a sobreposição da frequência cardíaca do GMLK nos momentos M5 e M7, isto se deu devido a provável diminuição da ação farmacológica da cetamina administrada em *bolus*, ao tempo que foi mantido os níveis plasmáticos de fentanil através da infusão contínua.

Em relação à frequência respiratória, os animais do GMLK, tiveram redução nos movimentos respiratórios entre os momentos M0 e M1, e o GFLK não apresentou alterações na frequência respiratória nestes momentos, sendo observado até um leve aumento na média deste grupo. Após indução e aplicação do *bolus*, entre os momentos M1 e M2, ocorreu uma redução acentuada no GFLK, em contrapartida ao GMLK que manteve a frequência estabilizada, sem alterações relevantes. Nos momentos que se seguiram, as frequências respiratórias se mantiveram estáveis, e a média de movimentos respiratórios do GFLK se mostrou abaixo do GMLK (Gráfico 4).

Apesar dos opióides apresentarem ação depressora no sistema respiratório, devido a diminuição da resposta dos barorreceptores, presentes nos centros respiratórios, com o aumento da concentração do dióxido de carbono (FANTONI; GAROFALO, 2011), foi observado em duas cadelas que receberam fentanil na MPA, o aumento na frequência respiratória, o que fez aumentar a média do GFLK entre os momentos M0 e M1. No momento M2 ocorreu a redução significativa da frequência respiratória em ambos os grupos, o que revela o efeito depressor no sistema respiratório causado pelo propofol utilizado na indução anestésica, porém, as médias das frequências respiratórias se mantiveram em níveis constantes em ambos os grupos,

mesmo após a administração contínua do propofol e nos momentos de maior estímulo algico.

Gráfico 4 – Representação gráfica dos valores médios da frequência respiratória de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK) associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.



O GFLK apresentou médias de frequência respiratória menores do que o GMLK, no entanto, notou-se que a frequência respiratória já se apresentava menor no momento M0, ou seja, antes da aplicação da MPA e indução anestésica geral.

As mensurações dos parâmetros cardiovasculares de PAS, PAD e PAM, mostraram que ocorreram alterações gradativas durante os processos cirúrgico e anestésico, porém, seus valores sempre permaneceram dentro dos parâmetros fisiológicos para espécie canina.

Na avaliação dos parâmetros cardiovasculares, notou-se um aumento gradual das pressões arteriais sistólicas, diastólicas e médias de ambos os grupos (Gráficos 5, 6 e 7), sendo que os dados observados não ultrapassaram os valores comuns a espécie canina, que segundo Ware (2010) é de 133mmHg e 75mmHg, para as

pressões sistólicas e diastólicas respectivamente, e segundo Haskins (2007) o limite fisiológico da pressão arterial média fica compreendido entre 80-120mmHg . O aumento gradual das pressões pode estar associado também à ação simpatomimética da cetamina, que atua aumentando a pressão arterial média (FANTONI;CORTOPASSI, 2009; SILVA et al., 2010), como também pela lidocaína, que, segundo Moraes et al. (1998), possui efeito estimulante indireto no sistema cardiovascular.

Gráfico 5 – Representação gráfica dos valores médios da pressão arterial sistólica de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK) associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.

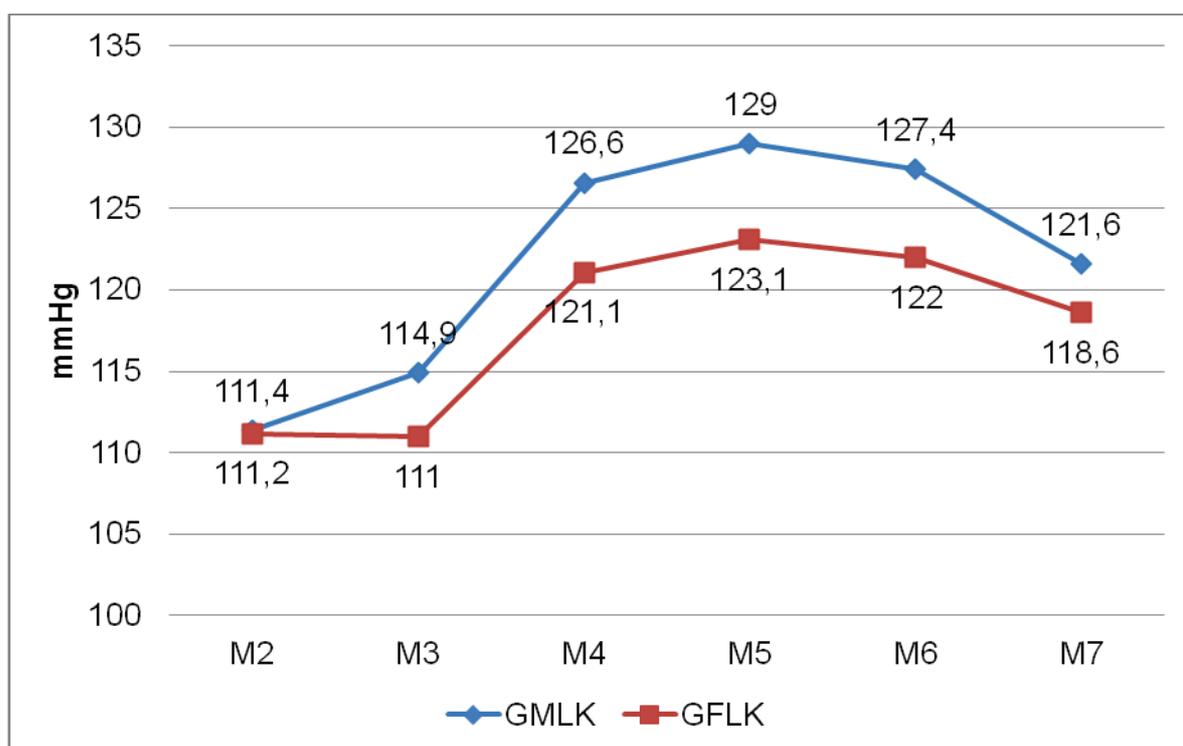
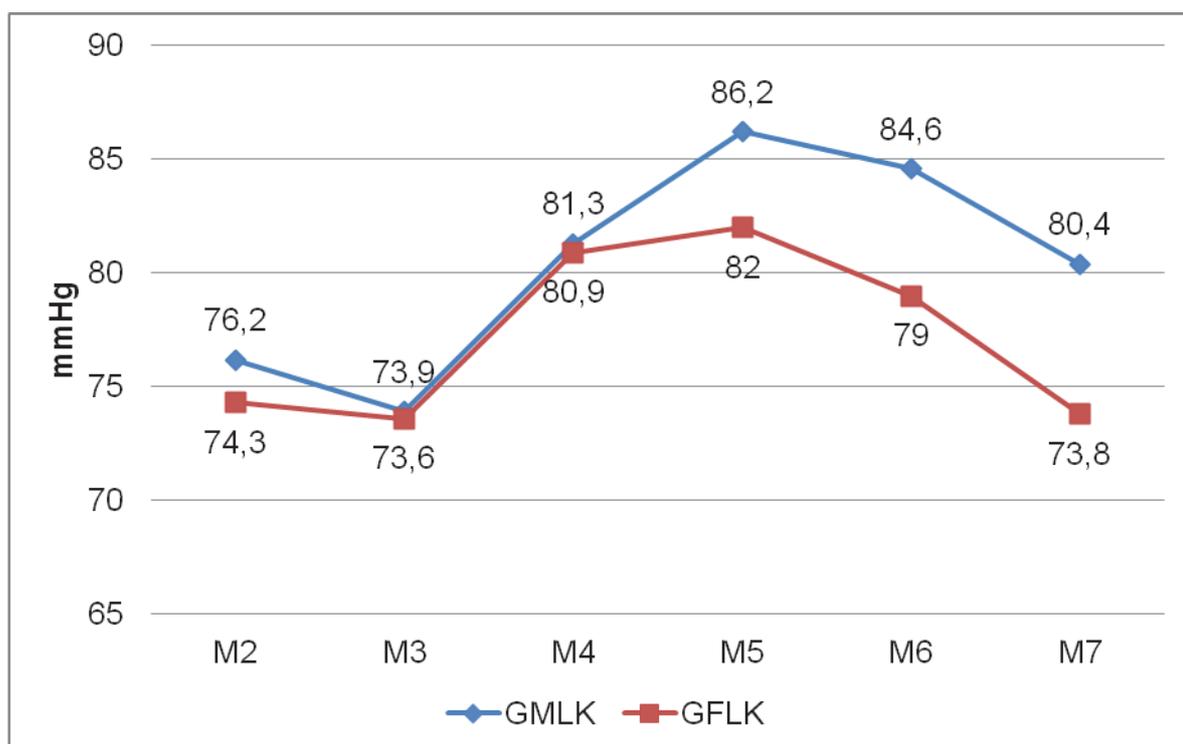


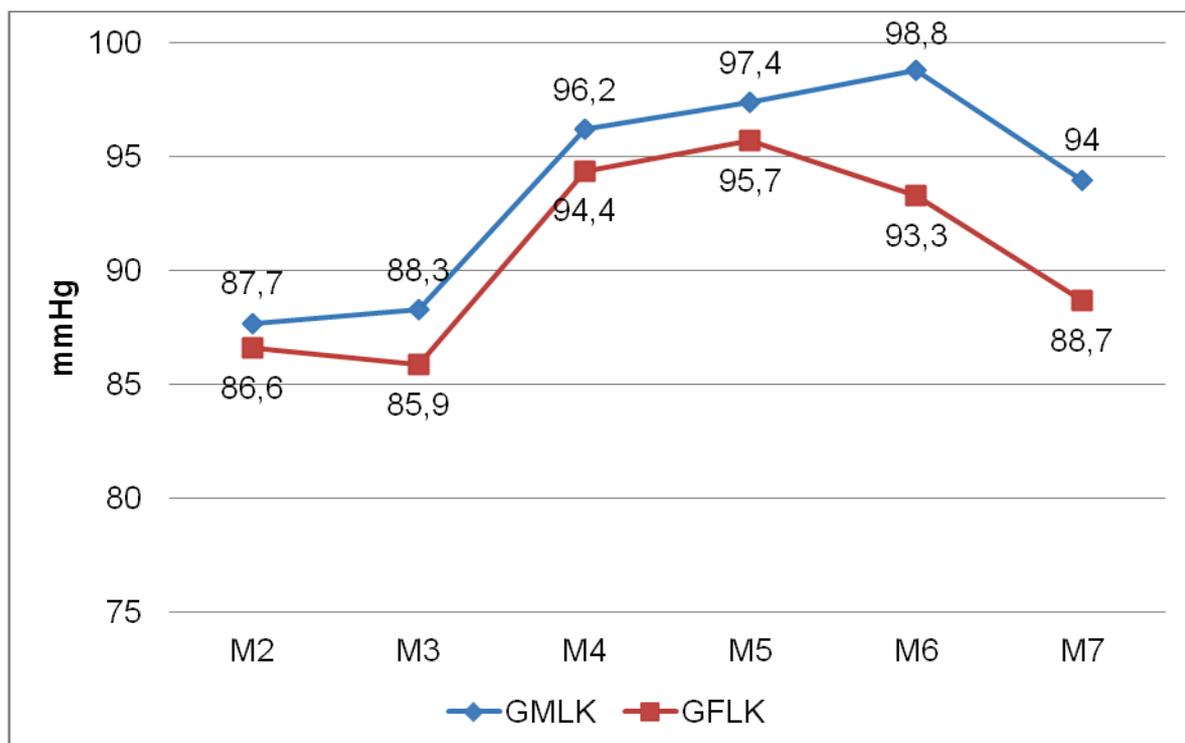
Gráfico 6 – Representação gráfica dos valores médios da pressão arterial diastólica de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK) associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.



Os valores observados corroboram com os achados de Lima et al. (2014) e Gasparini et al. (2009), ambos também relataram aumentos na pressão arterial e concluíram que a devida alteração se deu pela ativação simpática promovido pelo estímulo nociceptivo, o que levou a liberação de catecolaminas, causando assim, atenuação do efeito depressor simpático induzido pelo propofol.

Comparando os parâmetros cardiovasculares dos grupos, nota-se valores maiores do GMLK, o que demonstra que o fentanil foi capaz de inibir em um maior grau o estímulo nociceptivo causado pelo ato cirúrgico, em comparação a morfina.

Gráfico 7 – Representação gráfica dos valores médios da pressão arterial média de cadelas anestesiadas com propofol e com infusão contínua de morfina (GMLK) ou fentanil (GFLK) associados com lidocaína e cetamina, submetidas à ovariosalpingohisterectomia.



5 CONCLUSÃO

Diante dos parâmetros observados, concluiu-se que a associação da morfina ou fentanil, à cetamina e lidocaína, quando infundidos de forma contínua, nas doses e taxa de infusão apresentadas no presente estudo, foram capazes de produzir efeito analgésico satisfatório, além de promover estabilidade cardiovascular e respiratória, em cadelas submetidas à cirurgias eletivas de OSH, sendo que a solução FLK proporcionou as melhores médias dos parâmetros avaliados.

BIBLIOGRAFIA

AUGUSTO, M. M. **Anestesia intravenosa total**. 2010. Disponível em: <http://www.ccmv.ufpr.br/2010/MARILIA2010.pdf>. Acesso em: 05 Fev. 2015.

ASHMAWI, H. A.; GAROFALO, N. A. Bloqueios neurolíticos. In: **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 225-230, 2011, 538p.

ASSAD, A. R.; VOLQUIND, D.; VIANNA, P. T. G.; NUNES, C. E. L.; MAGALHÃES, E. **Curso de educação à distância em anestesiologia**. 2010. Disponível em: www.clasa-anestesia.org/site/version/docs/SBA2010.pdf. Acesso em: 05 Fev. 2015.

BAKER, M. T.; NAGUIB, M. Propofol: the challenges of formulation. **Anesthesiology**, v. 103, n. 4, p. 860-876, 2005.

CHIU, J. W. WHITE, P. F. Anestesia intravenosa não-opióide. In: **Anestesia clínica**. 4 ed. São Paulo: Manole, p. 227-243, 2004, 1058p.

BARBOSA, F. T. Síndrome da infusão do propofol. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 57, n. 5, p. 539-542, 2007.

BEIER, S. L. **Infusão alvo-controlada com propofol e remifentanil: estudo experimental em cães**. 2007. Disponível em: http://base.repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/105646/beier_sl_dr_botfm.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 17 Mar. 2015.

BELELLI, D.; PISTIS, M.; PETERS, J. A.; LAMBERT, J. J. The interaction of general anaesthetics and neurosteroids with GABA and glycine receptors. **Neurochemistry International**, v. 34, n. 5, p. 447-452, 1999.

BELMONTE, E. A.; NUNES, N.; THIESEN, R.; LOPES, P. C. F.; COSTA, P. F.; BARBOSA, V. F.; MORO, J. V.; BATISTA, P. A. C. S.; BORGES, P. A. Infusão contínua de morfina ou fentanil, associados à lidocaína e cetamina, em cães anestesiados com isofluorano. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 4, p. 1075-1083, 2013.

BORGES, J. H. S.; SOUZA, A. H.; DÓRIA, R. G. S.; CANOLA, J. C.; SANTOS, P. S. P.; VALADÃO, C. Efeitos da infusão contínua de cetamina S(+) em equinos anestesiados pelo halotano. **Ciência Animal Brasileira**, v. 11, n. 1, p. 141-148, 2010.

BROWN, D. L.; ROSENQUIST, R. W.; SITES, B. D.; SPENCE, B. C. Local anesthetics and regional anesthesia. In: **Atlas of regional anesthesia**. 2 ed. Philadelphia: Saunders, p. 3-16, 1999, 391p.

CASSU, R. N.; STEVANIN, H.; KANASHIRO, C.; MENEZES, L. M. B.; LAPOSY, C. B. Anestesia epidural com lidocaína isolada e associada ao fentanil para realização de ovariosalpingohisterectomia em cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 4, p. 825-831, 2008.

CEREJO, S. A.; MATTOS JÚNIOR, E.; NISHIMURA, L. T.; QUARTERONE, C.; FRANCO, L. G. Efeitos da infusão intravenosa contínua de fármacos anestésicos ou analgésicos sobre a anestesia geral com isoflurano: estudo retrospectivo em 200 cães. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 34, n. 4, p. 1807-1822, 2013.

CHOHAN, A. S. Anesthetic considerations in orthopedic patients with or without trauma. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 107-119, 2010.

CORTOPASSI, S. R. G.; MASSONE, F. Anestesia intravenosa. In: **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, p. 217-226, 2009, 620p.

CORTOPASSI, S. R. G.; HOLZSCHUH, M.; FANTONI, D. T. Anestesia geral com propofol em cães pré-tratados com acepromazina e alfentanil. **Ciência Rural**, v. 30, n. 4, p. 635-644, 2000.

CORRÊA, A. L. **Avaliação hemodinâmica e metabólica de uma nanoemulsão de propofol em cães**. 2010. Disponível em: http://cienciaanimal.cav.udesc.br/dissertacoes/Andre_Correa.pdf. Acesso em: 20 Abr. 2015.

FANTONI, D. T. Fatos históricos: a dor como quinto sinal vital. In: **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 3-7, 2011, 538p.

FANTONI, D. T.; GAROFALO, N. A. Fármacos Analgésicos Opióides. In: **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 109-126, 2011, 538p.

FARVER, T. B.; HASKINS, S. C.; PATZ, J. D. Cardiopulmonary Effects of acepromazine and of the subsequent administration of cetamine in the dog. **American Journal Veterinary**, v. 47, n. 3, p. 631-635, 1986.

FRANKS, J. N.; BOOTHE, H. W.; TAYLOR, L.; GELLER, L.; CRACAS, V.; CARROL, G. L.; BOOTHE, D. M. Evaluation of transdermal fentanyl patches for analgesia in cats undergoing onychectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 7, p. 1013-1020, 2000.

GASPARINI, S. S.; LUNA, S. P. L.; CASSU, R. N.; BIASI, F. Anestesia intravenosa total utilizando propofol ou propofol/cetamina em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. **Ciência Rural**, v. 39, n. 5, p. 1438-1444, 2009.

GEHRCKE, M. I.; LUIZ, R. M.; LIMA, M. P. A.; FARIAS, F. H.; POLI, A.; MORAES, A. N.; OLESKOVICS, N. Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em gatos. **Ciência Rural**, v. 43, n. 4, p. 729-735, 2013.

GÓRNIAK, S. I. Hipoanalgésicos e neuroleptoanalgesia. In: **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 141-146, 1996, 918p.

GUYTON, A. C. Mecanismo geral da contração muscular. In: **Tratado de fisiologia médica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 74-78, 2006, 1066p.

GREMIÃO, I. D. F.; NASCIMENTO JÚNIOR, A.; SOARES, J. H. N.; ASCOLI, F. O.; MÁRSICO FILHO, F. Redução da concentração alveolar mínima (CAM) em cães anestesiados com isoflurano associado a fentanila. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 31, n. 1, p. 13-19, 2003.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. Principles of sedation, analgesia and premedication. In: HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. **Veterinary anaesthesia**. 10 ed. London: WB Saunders, p. 75-112, 2001, 966 p.

HASKINS, S. C. Monitoring anesthetized patients. In: **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, p. 533-558, 2007, 1057p.

HAMMOND, R.; CHRISTIE, M.; NICHOLSON, A. Analgésicos Opióides. In: **Farmacologia clínica de pequenos animais**. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 305-315, 2010, 582p.

HELLEBREKERS, L. J. A dor em animais. In: **Dor em animais**. Barueri: Manole, p. 11-16, 2002, 166p.

LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A. Opioids, nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. In: **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, p. 241-271, 2007, 1057p.

LAURETTI, G. R.; TREVELLIN, W.; MATTOS, A. L.; RIGHETI, C. C. F.; PACCHIONI, A. Avaliação do efeito antinociceptivo do fentanil transdérmico no controle da dor lombar pós-operatória. **Coluna/Columna**, v. 8, n. 4, p. 412-416, 2009.

LAURETTI, G. R. Mecanismos envolvidos na analgesia da lidocaína por via venosa. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 58, n. 3, p. 1-7, 2008.

LIMA, E. A. B.; TARRAGA, K. M.; GOMES, R. P.; PEREZ, G. **Avaliação eletrocardiográfica e da pressão arterial da associação de morfina ou fentanil a cetamina e lidocaína em cães anestesiados em infusão contínua com propofol**. 2014. Disponível em: <http://ptdocz.com/doc/132893/avalia%C3%A7%C3%A3o-eletrocardiogr%C3%A1fica-e-da-press%C3%A3o-arterial-da-as>. Acesso em: 11 Abr. 2015.

LUCAS, A. N.; FIRTH, A. M.; ANDERSON, G. A.; VINE, J. H.; EDWARDS, G. A. Comparison of the effects of morphine administered by constant-rate intravenous infusion or intermittent intramuscular injection in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 218, n. 6, p. 884-891, 2001.

MANICA, J. **Anestesiologia – Princípios e Técnicas**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, p. 352-355, 1997, 1884p.

MANNARINO, R.; LUNA, S. P. L.; MONTEIRO, E. R.; BEIER, S. L.; CASTRO, V. B. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofollidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, n. 39, p. 160-173, 2012.

MANNARINO, R. **Determinação da taxa de infusão mínima de propofol e propofol associado a lidocaína em cães (*cannis familiaris*)**. 2002. Disponível em: http://base.repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/86635/mannarino_r_me_botfm.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 24 Mar. 2015.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, 475p.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, n. 4, p. 220-228, 2009.

MATSUBARA, L. M.; OLIVA, V. N.; GABAS, D. T.; OLIVEIRA, G. C.; CASSETARI, M. L. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n. 5, p. 407-413, set. 2009.

MENDES, G. M.; SELMI, A. L. Use of a combination of propofol and fentanyl, alfentanil, or sufentanil for total intravenous anesthesia in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 223, n. 11, p. 1608-1613, 2003.

MEYER, E. K. Rare, idiosyncratic reaction to acepromazine in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 210, n. 8, p. 1114-1115, 1997.

MORAES, A. N.; DYSON, D. H.; O'GRADY, M. R.; McDONELL, W. N.; HOLMBERG, D. L. Plasma concentrations and cardiovascular influence of lidocaine infusions during isoflurane anesthesia in healthy dogs and dogs with subaortic stenosis. **Veterinary Surgery**, v. 27, n. 5, p.467-497, 1998.

MOREY, T. E.; MODELL, J. H.; SHEKHAWAT, D.; SHAH, D. O.; KLATT, B.; THOMAS, G. P.; KERO, F. A.; BOOTH, M. M.; DENNIS, D. M. Anesthetic properties of a propofol microemulsion in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, v. 103, n. 4, p. 882-887, 2006.

MUIR, W. W.; WIESE, A. J.; MARCH, E. A. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, p. 1155-1160, 2003.

MUIR, W. W.; HUBBEL, J. A. E. In: **Hanbook of veterinary anesthesia**. 2 ed. Saint Louis: Mosby, p. 19-38, 1995, 719p.

NORA, F. S. Anestesia venosa total em regime de infusão alvo-controlada. Uma análise evolutiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 58, n. 2, p. 179-192, 2008.

NUNES, N.; MASSONE, F.; POMPERMAYER, L. G.; JOSMARI, P.; CAMACHO, A. A. Atividade antiarritmogênica da levomepromazina em cães submetidos à anestesia pela cetamina. **Ciência Rural**, v. 29, n. 2, p. 291-295, 1999.

OLESKOVICS, N; TAMANHO, R. B. Analgesia em obstetrícia. In: **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 331-342, 2011, 538p.

OLIVEIRA, F. A.; OLESCOVICS, N.; MORAES, A. N. Anestesia total intravenosa em cães e gatos com propofol e suas associações. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v. 6, n. 2, p. 170-178, 2007.

OLIVEIRA, C. M. B.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; GARCIA, J. B. S. Cetamina e analgesia preemptiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 5, p. 739-752, 2004.

PADDLEFORD, R. R. Drogas anestésicas. In: **Manual de anestesia em pequenos animais**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2001, p.37-88, 436p.

PASCOE, P. J.; ILKIW, J. E.; CRAIG, C.; KOLLIAS-BAKER, C. The effects of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 1, p. 31-39, 2007.

PAWSON, P.; FORSYTH, S. Agentes anestésicos. In: **Farmacologia clínica de pequenos animais**. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, , p. 99-102, 2010, 582p.

PAWSON, P. Sedativos. In: **Farmacologia clínica de pequenos animais**. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, , p. 113-122, 2010, 582p

PIRES, S. P.; CAPELLO, R. A. V.; FARIA, R. X.; GUEDES, A. G. P. Anestesia por infusão contínua de propofol em cães pré-medicados com acepromazina e fentanil. **Ciência Rural**, v. 30, n. 5, p. 829-834, 2000.

REBOSO, J. A.; GONZALEZ F. Ketamina. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación**, v. 46, p. 111-122, 1999.

ROBERTSON, S. A.; JOHNSTON, S.; BEEMSTERBOER, J. Cardiopulmonary, anaesthetic and postanaesthetic effects of intravenous infusions of propofol in Greyhounds and non Greyhounds. **American Journal of Veterinary**, v. 53, n. 6, p. 1027-1032, 1992.

SILVA, F. C. C.; DANTAS, R. T.; CITÓ, M. C. O.; SILVA, M. I. G.; VASCONCELOS, S. M. M.; FONTELES, M. M. F.; VIANA, G. S. B. M.; SOUZA, F. C. F. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. **Revista Neurociência**, v. 18, n. 2, p. 227-237, 2010.

SKARDA, R. T.; TRANQUILLI, W. J. Local anesthetics. In: **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, p. 395-418, 2007, 1057.

SOUZA, J. F. F. **Estudo dos efeitos cardiorrespiratórios e analgésico da anestesia com infusão de xilazina isoladamente ou em associação à lidocaína em equinos em posição quadrupedal**. 2011. Disponível em: http://www.uvv.br/edital_doc/DISSERTA%C3%87%C3%83O%20FINAL%20DE%20JULIANO%20FERREIRA%20FERNANDES%20DE%20SOUZA_96542649-6f51-41f4-b69e-efc0799955bb8.pdf. Acesso em: 25 Mar 2015.

SOUZA, A. P.; POMPERMAYER, L. G.; ANTUNES, F.; ARAÚJO, I. C.; SILVA, R. M. N. Anestesia por infusão contínua e doses fracionadas de propofol em gatos pré-tratados com acepromazina. **Ars Veterinaria**, v. 19, n. 2, p. 119-125, 2003.

STEAGALL, P. V. M.; TEIXEIRA NETO, F. J.; MINTO, B. W.; CAMPAGNOL, D.; CORRÊA, M. A. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 4, p. 522-527, 2006.

TAMANHO, R. B.; OLESKOVICZ, N.; MORAES, A. N.; FLÔRES, F. N.; DALLABRIDA, A. L.; REGALIN, D.; CARNEIRO, R.; PACHECO, A. D.; ROSA, A. C. Anestesia epidural cranial com lidocaína e morfina para campanhas de castração em cães. **Ciência Rural**, v. 40, n. 1, p. 115-122, 2010.

TAYLOR, J. S.; VIERCK, C. J. Effects of ketamine on electroencephalographic and autonomic arousal and segmental reflex responses in the cat. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, n. 4, p. 237-249, 2003.

THIESEN, R.; NUNES, N.; BELMONTE, E. A.; BARBOSA, V. F.; CONCEIÇÃO, E. D. V.; MORO, J. V. Infusão contínua de lidocaína em diferentes taxas no controle de arritmias induzidas pela administração de adrenalina em cães anestesiados com isoflurano. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 64, n. 1, p. 32-38, 2012.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, N. J.; BENSON, G. J. Injectable anesthetics. In: **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**, 3. ed. Philadelphia: Lea & Feabiger, p. 210-240, 1996, 1057p.

TRAPPE, H. J. Cardiac arrhythmias during pregnancy - what to do?. **Herz**, v. 28, n. 3, p. 216-226, 2003.

TRONCY, E.; JUNOT, S.; KEROACK, S.; SAMMUT, V.; PIBAROT, P.; GENEVOIS, J. P.; CUVELLIEZ, S. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997–1999). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 5, p. 666-672, 2002.

UEYAMA, Y.; LERCHE, P.; EPPLER, C. M.; MUIR, W. W. Effects of intravenous administration of perzinfotel, fentanyl, and a combination of both drugs on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 70, n. 5, p. 1459-1464, 2009.

VALVERDE, A.; DOHERTY, T. J.; HERNANDÉZ, J. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, n. 4, p. 264-271, 2004.

VILANI, R. G. D'O. O. **Utilização do propofol em coelhos com insuficiências hepática, pulmonar e renal agudas**. 2012. Disponível em: <http://dSPACE.c3sl.ufpr.br/dSPACE/bitstream/handle/1884/28812/D%20-%20RICARDO%20GUILHERME%20D%27OTAVIANO%20DE%20CASTRO%20VILANI.pdf?sequence=1>. Acesso: 05 Jan. 2015.

VEIEN, M.; SZLAM, F.; HOLDEM, J. T.; YAMAGUCHI, K.; DENSON, D. D.; LEVY, J. H. Mechanisms of nonimmunological histamine and tryptase release from human cutaneous mast cells. **Anesthesiology**, v. 92, n. 1, p.1074-1081, 2000.

WAGNER, A. E.; WALTON, J. A.; HELLYER, P. W.; GAYNOR, J.S.; MAMA, K. R.; Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. Schaumburg, v. 221, n. 1, p. 72-75, 2002.

WAGNER, A. E.; DUNLOP, C. I.; TURNER, A. S. Experiences with morphine injected into the subarachnoid space in sheep. **Veterinary Surgery**, v. 25, n. 3, p. 256-260, 1996.

WAHR, J.; VENDER, J.; GILBERT, H. C.; SPIESS, B.; HORROW, J. C.; MADDI, R. Effect of propofol with and without EDTA on haemodynamics and calcium and magnesium homeostasis during and after cardiac surgery. **Intensive Care Medicine**, v. 26, n. 4, p. 443-451, 2000.

WARE, W. A. Doenças do sistema cardiovascular. In: **Medicina interna de pequenos animais**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 184-185, 2010, 1468p.

WILSON, J.; DOHERTY, T. J.; EGGER, C. M.; FIDLER, A.; COX, S.; ROHRBACH, B. Effects of intravenous lidocaine, ketamine and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 4, p. 289-296, 2008.

YAMAZAKI, M. S.; MAIA FILHO, A.; NARDO, C. D. D.; AZEVEDO, R. A. Analgesia e anestesia em procedimentos ortopédicos de pequenos animais. **Veterinária Notícias**, v. 17, n. 2, p. 77-89, 2011.