



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS DE PATOS

EFEITOS DA DEXMEDETOMIDINA ASSOCIADA À CETAMINA EM COELHOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

RAFAELA ALVES DIAS

PATOS-PB

2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS DE PATOS

EFEITOS DA DEXMEDETOMIDINA ASSOCIADA À CETAMINA EM COELHOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

RAFAELA ALVES DIAS

Orientador: Prof. Dr. Almir Pereira de Souza

PATOS-PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSTR

D541e Dias, Rafaela Alves

Efeitos da dexmedetomidina associada à cetamina em coelhos /
Rafaela Alves Dias. – Patos, 2014.

57f.

Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária) -
Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia
Rural, 2014.

“Orientação: Prof. Dr. Almir Pereira de Souza”

Referências.

1. Anestesiologia Veterinária. 2. Coelhos. I. Título.

CDU 616-089.5:619



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO E DOUTORADO EM MEDICINA VETERINÁRIA
COORDENAÇÃO DO PROGRAMA
CAMPUS DE PATOS

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Aos 12 dias do mês de dezembro do ano de 2013, às 14h30min, sob a presidência do Professor Doutor Almir Pereira de Souza e com a participação dos Professores Doutores Paulo Sergio Patto dos Santos e Rosângela Maria Nunes da Silva, reuniu-se a banca de defesa de dissertação de Rafaela Alves Dias, aluna do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária.

O resultado da defesa intitulada “Efeitos da Dexmedetomidina Associado à Cetamina em Coelhos”, foi considerado - APROVADA -.

Do que, para constar, eu, secretário, lavrei a presente ata que depois de lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da banca examinadora.

Patos (PB), 12 de dezembro de 2013.

Almir Pereira de Souza
Presidente

Paulo Sergio Patto dos Santos
Membro

Rosângela Maria Nunes da Silva
Membro

OBS: - O presidente da banca examinadora, através do Departamento de vinculação do curso, deverá enviar o original da presente ata à Pró-Reitoria de Pós-Graduação, até 48 horas após a realização da defesa.

- Este documento não substitui o diploma.

DEDICATÓRIA

Aos animais, que são capazes de nos amar de forma tão generosa. Por eles procuro melhorar a cada dia e dar o melhor de mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a DEUS, que me deu o dom da vida e me permitiu ter saúde e sabedoria para concluir mais esta etapa em minha vida. Ele que nos dá força para lutar e seguir em frente sempre, basta confiar que o melhor ele fará.

Agradeço a minha família, principalmente minha mãe, Joana, e minha tia, Gloriete, pelos conselhos e incentivos em relação aos meus estudos, sempre estimaram o melhor para mim. Espero poder retribuir a atenção, carinho e amor oferecidos.

Ao meu orientador, prof. Almir Pereira de Souza, pela atenção, dedicação e compromisso. Exemplo de professor, pesquisador e orientador, é realmente um grande profissional, só tenho a agradecer a oportunidade e os conhecimentos que me passou.

A minha equipe do projeto, Ermano, Angélica, Roberta, Rodrigo, Olívia, Lylian e Aline, que com certeza foram fundamentais para executar esta pesquisa, obrigada pessoal por todo o desempenho e compromisso.

Ao professor Pedro Isidro, sempre acessível e disposto a ajudar, tirando dúvidas e me auxiliando na elaboração deste trabalho.

Ao meu amor, Welton Oliveira, que a cada dia se faz mais presente em minha vida, obrigada por estar sempre comigo, me apoiando e me fortalecendo com seu jeito motivador e seu positivismo.

A minha amiga e companheira de apartamento, Talita, com quem dividi muitos momentos nesses anos do mestrado. Sempre disposta a ajudar no que precisasse e a escutar quando precisava de alguém pra conversar, sentirei saudades...

Aos meus amigos de graduação que perduraram no mestrado, Jefferson, Arthur, Thais e em especial a Jeann, que mesmo estando muito ocupado me ajudou com o abstract. A vocês todos e os que já citei acima (Roberta e Talita), levo comigo um carinho muito grande.

A todos os professores e funcionários do Hospital Veterinário, que me auxiliaram direta ou indiretamente na execução deste trabalho, e ao Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária da UFCG, representada pelo prof. Sérgio Santos de Azevedo, pela oportunidade concedida.

RESUMO

A avaliação de novas técnicas anestésicas é de suma importância no intuito de se conhecer os possíveis efeitos indesejáveis que os fármacos podem causar. A anestesia dissociativa é utilizada rotineiramente na Medicina Veterinária em associação com fármacos agonistas α -2 adrenérgicos ou benzodiazepínicos. Esta dissertação foi dividida em dois capítulos baseados na avaliação da associação de dois agentes anestésicos, a dexmedetomidina e a cetamina. No primeiro capítulo realizou-se uma avaliação comparativa dos efeitos cardiorrespiratórios dessas duas drogas administradas por via intramuscular ou através de infusão contínua intravenosa em coelhos. No segundo capítulo avaliou-se a influência da anestesia com a associação de dexmedetomidina e cetamina através de infusão contínua em coelhos submetidos à hipovolemia controlada. Em ambos os experimentos foram avaliados parâmetros clínicos e eletrocardiográficos, sendo que no segundo capítulo foi avaliado adicionalmente as variáveis hemogasométricas. Nos dois capítulos concluiu-se que a associação de dexmedetomidina e cetamina proporcionaram mínimas alterações fisiológicas nos animais.

PALAVRAS-CHAVE: anestesiologia, dexmedetomidina, hemogasometria, coelhos

ABSTRACT

The evaluation of new anesthetic techniques is important to know the possible side effects that drugs can cause. The dissociative anesthesia is used routinely in veterinary medicine in combination with α -2 adrenergic agonists or benzodiazepines. This dissertation was divided into two original chapters based on the evaluation of the association of dexmedetomidine and ketamine. In the first chapter was made a comparative assessment of cardiorespiratory effects of these two drugs administered intramuscularly or by continuous infusion in rabbits. In the second chapter was evaluated the influence of anesthesia with the combination of dexmedetomidine and ketamine by continuous infusion in rabbits submitted to controlled hypovolemia. In both experiments were evaluated clinical and electrocardiographic parameters, the second chapter was additionally evaluated the blood gas variables. In the two sections it was concluded that the combination of ketamine and dexmedetomidine provided minimal physiological changes in animals.

KEY WORDS: anesthesiology, dexmedetomidine, blood gas, rabbits

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE TABELA E QUADROS.....	07
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....	08
INTRODUÇÃO.....	10
REFERÊNCIAS.....	11
CAPÍTULO I - Alterações cardiorrespiratórias em coelhos anestesiados com dexmedetomidina associada a cetamina por via intramuscular ou infusão contínua.....	13
Resumo.....	14
Abstract.....	15
Introdução.....	15
Material e Métodos.....	16
Resultados e Discussão.....	17
Conclusão.....	20
Referências Bibliográficas.....	19
CAPÍTULO II - Influência da hipovolemia sobre os parâmetros cardiovasculares e hemogasométricos de coelhos submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina e cetamina.....	25
Abstract.....	26
Introdução.....	28
Material e Métodos.....	28
Resultados.....	30
Discussão.....	31
Conclusão.....	35
References.....	36
CONCLUSÕES.....	43
ANEXO I.....	44
ANEXO II.....	50

LISTA DE TABELAS E QUADROS

CAPÍTULO I

	Pág.
Tabela 1	
Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória (<i>f</i>), saturação de oxihemoglobina (SpO ₂), pressão arterial média (PAM), temperatura retal (TR) e frequência cardíaca (FC), em coelhos anestesiados com a associação de cetamina e dexmedetomidina, por infusão contínua (CDIC) ou por via intramuscular (CDIM).....	23
Tabela 2	
Valores médios e desvios padrão das variáveis eletrocardiográficas (amplitude da onda P em milivolts (Pmv), duração da onda P em milisegundos, duração do segmento PR em milisegundos, duração do complexo QRS em milisegundos, amplitude da onda R em milivolts e duração do segmento QT em milisegundos), em coelhos anestesiados com a associação de cetamina/dexmedetomidina, via infusão contínua (CDIC) ou via intramuscular (CDIM).....	24

CAPÍTULO II

Tabela 1	
Valores médios e desvios padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (<i>f</i>), temperatura retal (TR), saturação de oxihemoglobina (SPO ₂) e pressão arterial média (PAM), em coelhos anestesiados com a associação de cetamina e dexmedetomidina, via infusão contínua, submetidos a hipovolemia, ao longo dos momentos.....	40
Tabela 2	
Valores médios e desvios padrão das variáveis eletrocardiográficas, em coelhos anestesiados com a associação de cetamina e dexmedetomidina, via infusão contínua, submetidos a hipovolemia, ao longo dos momentos.....	41
Tabela 3	
Valores médios e desvios padrão das variáveis hemogasométricas, em coelhos anestesiados com a associação de cetamina e dexmedetomidina, via infusão contínua, submetidos a hipovolemia, ao longo dos momentos.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
BAV 2	Bloqueio átrio-ventricular de 2º grau
bpm	Batimentos por minuto
BE	Excesso de base
CDH	Cetamina dexmedetomidina em hipovolêmicos
CDIC	Cetamina dexmedetomidina infusão contínua
CDN	Cetamina dexmedetomidina em normovolêmicos
CDIM	Cetamina dexmedetomidina intramuscular
CPV	Complexo ventricular prematuro
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
<i>f</i>	Frequência respiratória
HCO ₃	Bicarbonato
K	Potássio
µg/kg/min	Microgramas por quilograma por minuto
mEq/L	Miliequivalente por litro
mg/kg	Miligrama por quilograma
ml/kg	Mililitro por quilograma
mmHg	Milímetro de mercúrio
mpm	Movimentos por minuto
Na	Sódio
NaCl	Cloreto de Sódio
O ₂	Oxigênio
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAM	Pressão arterial média
pH	Potencial hidrogeniônico
Pms	Duração da onda P em milisegundos
Pmv	Amplitude da onda P em milivolts
PRms	Duração do segmento PR em milisegundos
QRSms	Duração do complexo QRS em milisegundos
QTms	Duração do segmento QT em milisegundos

Rmv	Amplitude da onda R em milivolts
RRms	Duração do intervalo RR em milisegundos
SpO ₂	Saturação de oxihemoglobina
TCO ₂	Dióxido de carbono total
TIVA	Anestesia total intravenosa
TR	Temperatura retal

INTRODUÇÃO

Os avanços na área da Anestesiologia, seja humana ou veterinária, requerem estudos dos fármacos e suas técnicas de administração, visando diminuir o risco anestésico. Atualmente existem diferentes práticas anestésicas que devem ser constantemente avaliadas de modo que sejam empregadas da melhor forma possível.

O coelho tem sido muito utilizado como modelo experimental por ser de fácil manipulação e acomodação, sobretudo em experimentos anestésicos e cirúrgicos, desempenhando papel de indiscutível relevância. Além disso, representam a terceira espécie de animais de companhia mais atendida nos Estados Unidos e no Reino Unido (IRLBECK, 2001; GRINT & MURISON, 2008).

Algumas técnicas anestésicas buscam superar os vários problemas da anestesia em coelhos, como o estresse no manuseio e a apnéia durante a indução com anestésicos inalatórios, diminuindo os riscos do procedimento. Portanto, a anestesia do tipo injetável é preferível para esta espécie (ORR et al., 2005). Os protocolos mais utilizados baseiam-se na associação da cetamina a outros agentes, tais como os benzodiazepínicos, os opióides ou os agonistas alfa 2-adrenérgicos (HEDENQVIST et al., 2001; HENKE et al., 2005; ORR et al., 2005) para promover anestesia de qualidade e rápida recuperação, além de suprimir seus efeitos excitatórios quando usada isoladamente (VALADÃO, 2009).

Com o uso de novos fármacos (opióides, relaxantes musculares, agonistas alfa 2-adrenérgicos, dissociativos, benzodiazepínicos), percebe-se uma tendência ao emprego da anestesia total intravenosa (TIVA) em associação com a anestesia inalatória. Esta técnica supre ou minimiza os efeitos indesejáveis da anestesia inalatória, proporcionando hipnose e analgesia, e conseqüentemente melhor qualidade anestésica (MASSONE, 1999; FANTONI & MASTROCINQUE, 2002).

Pode-se utilizar a TIVA através de aplicações por seringa (bolus), com a necessidade ou não de repiques durante o ato anestésico. Outro método é a infusão contínua de um determinado fármaco ou associações, baseando-se numa dose previamente conhecida (OTERO, 2005). associar

A infusão intravenosa de fármacos anestésicos permite a anestesia e analgesia do paciente, pela depressão no sistema nervoso central, a partir da interação principalmente na medula espinhal, ocasionando perda da percepção e ausência de resposta ao estímulo doloroso (NATALINI, 2007). Para um melhor resultado utilizam-se associações de fármacos, buscando a potencialização e redução dos efeitos secundários indesejáveis dos medicamentos (SANTOS et al., 2006).

REFERÊNCIAS

- FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. 1. ed. São Paulo: Roca, p. 324-36, 2002.
- GRINT, N.J.; MURISON, P.J. A comparason of ketamine-midazolam and ketamine-medetomidine combinations for induction of anaesthesia in rabbits. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, p.113-121, 2008.
- HEDENQVIST, P.; ROUGHAN, J.V.; ORR, H.E.; ANTUNES, L. M. Assessment of Ketamine/medetomidina anaesthesia in the New Zealand White rabbit. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 28, p.18-25, 2001.
- HENKE, J.; ASTNER, S.; BRILL, T.; EISSNER, B.; BUSCH, R.; ERHARDT, W. Comparative study of three intramuscular combinations (medetomidine/ketamine, medetomidine/fentanyl/midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.32, p.261-270, 2005.
- IRLBECK, N.N. How to feed the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) gastrointestinal tract. **Journal of Animal Science**, v. 79, suplemento, p. 343-346, 2001.
- MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1999. 295p
- NATALINI, C.C. **Teoria e técnicas em anestesiologia veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2007. 296p.
- ORR, H.E.; ROUGHAN, J.V.; FLECKNELL, P.A. Assessment of ketamine and medetomidine anaesthesia in the domestic rabbit. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.32, p.271-279, 2005.
- OTERO, P.E. **Dor: Avaliação e tratamento em pequenos animais**. 1ed. São Paulo: Interbook, 2005. 293p
- SANTOS, G.J.V.G.; HATSCHBACH, E.; JÚNIOR, E.M. Parametric evaluation of methotrimeprazine-midazolam-ketamine and methotrimeprazine-midazolam-ketamine-xylazine combination in dogs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v.21, n. 5, p. 304-309, 2006.
- VALADÃO, C.A.A. Anestésicos Dissociativos. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2009. p.237-245.

**CAPÍTULO I: ALTERAÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS EM COELHOS
ANESTESIADOS COM DEXMEDETOMIDINA ASSOCIADA À CETAMINA POR
VIA INTRAMUSCULAR OU INFUSÃO CONTÍNUA**

Manuscrito submetido à Revista Ciência
Rural/UFSM - Santa Maria

Alterações cardiorrespiratórias em coelhos anestesiados com dexmedetomidina associada a cetamina por via intramuscular ou infusão intravenosa contínua

Cardiorespiratory changes in rabbits anesthetized with associated dexmedetomidine with ketamine by intramuscular or continuous intravenous infusion

Rafaela Alves Dias¹; Rodrigo de Souza Mendes¹; Ermano Lucena de Oliveira³; Roberta Nunes Parentoni¹; Angélica Ramalho de Araújo Leite¹; Aline de Sousa Alves⁴; Pedro Isidro da Nóbrega Neto²; Almir Pereira de Souza²

1 Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária. UFCG. Patos - PB. Brasil

2 Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária. UFCG. Patos - PB. Brasil

3 Curso de Medicina Veterinária. UFCG. Patos - PB. Brasil

4 Médica Veterinária autônoma, Patos - PB. Brasil.

RESUMO

Objetivou-se com esse estudo avaliar comparativamente os efeitos da administração intramuscular ou por infusão intravenosa contínua da associação de cetamina com dexmedetomidina sobre os parâmetros cardíacos e respiratórios de coelhos. Foram utilizados dez coelhos hígidos, fêmeas e machos, pesando $3,06 \pm 0,10$ kg, distribuídos em dois grupos ($n=5$), denominados CDIM (cetamina 25mg/kg e dexmedetomidina 0,05mg/kg, via intramuscular) e CDIC (cetamina $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e dexmedetomidina $0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, via infusão intravenosa contínua). Foram avaliados frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura retal (TR), saturação de oxiemoglobina (SpO_2), pressão arterial média (PAM) e parâmetros eletrocardiográficos. Os registros foram realizados antes da administração dos fármacos (M0), 5 minutos após a indução (M5) e a cada 10 minutos durante 30 minutos (M15, M25, M35). Os dados obtidos foram submetidos a ANOVA de 1 via ou teste de Kruskal-Wallis ($P < 0,05$). Quanto à FC e f não houveram alterações significativas entre os grupos. Entre os momentos do CDIC, a FC, no $M0 > M35$, e no CDIM, a f no $M0 > M15$ e $M25$. A TR e PAM não apresentaram alterações significativas entre os grupos ou dentro dos grupos ao longo dos momentos. A SpO_2 manteve-se em níveis elevados em função da suplementação de oxigênio, realizada via máscara facial. Quanto aos parâmetros eletrocardiográficos registraram-se diferenças significativas apenas no QRS, entre os grupos, no M0 e M35, porém dentro dos limites de normalidade. Concluiu-se que os fármacos administrados não interferem de forma significativa na função cardiorrespiratória, independente da via de administração empregada.

Palavras-chave: anestesiologia veterinária, anestesia dissociativa, agonista α 2-adrenérgico

ABSTRACT

The objective of this study was to compare the effects of intramuscular injection or continuous intravenous infusion of dexmedetomidine-ketamine on the cardiac and respiratory parameters in rabbits. Ten healthy rabbits were used, males and females, weighing 3.06 ± 0.10 kg, distributed in two groups ($n = 5$), named CDIM (ketamine 25 mg/kg and dexmedetomidine 0.05 mg/kg by intramuscular way) and CDIC (ketamine 200 μ g/kg/min and dexmedetomidine 0.25 μ g/kg/min by continuous infusion). Were evaluated heart rate (HR), respiratory rate (f), rectal temperature (RT), oxyhemoglobin saturation (SpO_2), mean arterial pressure (MAP) and electrocardiographic parameters. The records were performed before the administration of drugs (M0), 5 minutes after induction (M5) and every 10 minutes (M15, M25, M35) during 30 minutes. The data obtained were subjected to 1-way ANOVA or Kruskal-Wallis test ($P < 0,05$). HR and f not varied between groups. Between the moments of CDIC the HR in $M0 > M35$ and in CDIM the f in $M0 > M15$ and M25. RT and MAP not varied between groups or within groups. SpO_2 remained at high levels because oxygen supplementation. QRS values were more elevated in group CDIM at M0 and M35. It was concluded that the administered drugs do not significantly interfere in cardiorespiratory function, independent of the administration route.

Key words: veterinary anesthesiology, dissociative anesthesia, α 2-adrenergic agonist.

INTRODUÇÃO

O coelho é um animal de laboratório muito utilizado para procedimentos experimentais, e está cada vez mais ganhando popularidade entre as famílias urbanas como um animal doméstico. Portanto, é necessário um método anestésico seguro, tanto para utilização por profissionais de pesquisa, quanto para o dia-a-dia de atendimento veterinário. Especialmente porque, nesta espécie, há uma certa dificuldade para intubação e o uso de máscara anestésica se torna inviável pelo desperdício e poluição ambiental (FLECKNELL, 1997). Nesse contexto, a anestesia injetável com associação de agentes é preferível, uma vez que permite uma anestesia satisfatória sem a necessidade de submeter o coelho a uma intubação traqueal, tendo em vista as dificuldades desta técnica nesta espécie (LIPMAN et al., 1990).

Muitos fármacos podem ser utilizados na anestesia intravenosa, entretanto, nenhum deles apresentam propriedades que permitam seu uso isoladamente para que se produza anestesia adequada. Portanto, a partir de conhecimentos farmacodinâmicos e farmacocinéticos, deve-se utilizar os fármacos mais indicados para cada situação por meio de associações dentro de uma mesma técnica (MUIR, 1994; ILKIW, 1999; HEMERIJAK & KISSIN, 2001; MASSONE, 2008).

Um dos fármacos mais conhecidos e utilizados na Medicina Veterinária é a cetamina, agente dissociativo que quando utilizado isoladamente, tende a causar hipertonicidade muscular, taquicardia e aumento da resistência vascular periférica e da pressão intracraniana (FANTONI & CORTOPASSI, 2002). Estes efeitos podem ser minimizados quando a cetamina é utilizada em associação com outros fármacos, como por exemplo os agonistas alfa 2-adrenérgicos e os benzodiazepínicos.

A dexmedetomidina, isômero ativo da medetomidina, é o agonista alfa 2-adrenérgico de maior seletividade conhecido (GREENE, 1999) e apresenta vantagens sobre os demais fármacos desse grupo por promover maior analgesia e sedação, ocasionando efeitos cardiovasculares menos pronunciados (KUUSELA et al, 2001).

Desta forma, objetivou-se com esse estudo avaliar comparativamente os efeitos da administração intramuscular ou por infusão intravenosa contínua da associação de cetamina com dexmedetomidina sobre os parâmetros cardíacos e respiratórios de coelhos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados dez coelhos adultos, machos (n=6) e fêmeas (n=4), pesando $3,06 \pm 0,10$ kg, sem raça definida, hígidos, provenientes de um mesmo criatório localizado na cidade de Patos - PB. Estes foram acomodados em gaiolas individuais, arejadas, com fornecimento de ração própria para espécie alternada com vegetais, e água *ad libitum*, por um período de adaptação de 15 dias. Estes animais foram distribuídos em dois grupos experimentais, denominados CDIM (cetamina-dexmedetomidina intramuscular) e CDIC (cetamina-dexmedetomidina infusão contínua), de igual número (n=5).

Para evitar alterações inerentes ao período circadiano habitual de iluminação (dia/noite), o experimento foi realizado sempre no período da tarde.

Após a pesagem do animal em balança digital, o mesmo foi conduzido à sala de cirurgia do hospital veterinário e colocado sobre um colchão isolante onde permaneceu imobilizado em decúbito ventral. Um anestésico local tópico^a foi aplicado na porção dorsal

das orelhas do animal, previamente tricotomizadas. Após 10 minutos, um cateter 24G^b foi introduzido na veia marginal da orelha esquerda, o qual foi conectado a uma torneira de três vias, por onde foi administrado solução de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% (4 mL/kg/h) para manter uma via de acesso até o momento da infusão. Da mesma forma, a artéria central da orelha direita foi cateterizada e conectada a um sistema para mensuração direta da pressão arterial por meio de manômetro aneróide, cuja interface líquido/ar foi posicionado no nível do coração (NUNES, 2009).

No grupo CDIM os animais foram induzidos à anestesia com a associação de dexmedetomidina^c (0,05mg/kg) e cetamina^d (25mg/kg), administrado pela via intramuscular, no músculo quadríceps do membro pélvico direito, em uma mesma seringa.

No grupo CDIC os animais foram induzidos à anestesia com a associação de dexmedetomidina (0,02mg/kg) e cetamina (10mg/kg) em bolus, pela via intravenosa. Em seguida, foram mantidos em infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina (0,25 µg/kg/min) e cetamina (200µg/kg/min), administrada separadamente por meio de bombas de infusão^e conectadas ao cateter fixado na veia marginal da orelha esquerda do animal.

Durante o período de anestesia todos os animais respiraram O₂ 100% por máscara facial, no volume de 1L/min.

Foram avaliados frequência cardíaca (FC), obtida através do cálculo do intervalo RR em Eletrocardiógrafo computadorizado^f (ECG), na derivação DII e registrada em batimentos por minuto (bpm); frequência respiratória (*f*), obtida pela contagem dos movimentos da parede torácica em um minuto (mpm); temperatura retal (TR) registrada em °C, obtida por termômetro clínico digital inserido na ampola retal do animal; saturação de oxihemoglobina (SpO₂) em %, obtida por meio de monitor multiparamétrico^g; pressão arterial média (PAM), em mmHg, mensurada de forma direta através de manômetro aneróide^h; e parâmetros eletrocardiográficos (Pms, Pmv, PRms, QRSms, Rmv e QTms) obtidos por meio do ECG empregado na determinação da FC.

Os registros foram realizados antes da administração dos fármacos (M0), 5 minutos após indução (M5) e continuamente a cada 10 minutos (M15, M25, M35), perfazendo um total de 35 minutos de avaliação.

A análise estatística dos dados foi feita utilizando-se o programa BioEstat 5.0 for Windows. Os resultados obtidos foram submetidos inicialmente ao teste de normalidade Shapiro Wilk. Em seguida, foram aplicados a Análise de Variância de 1 via (Distribuição paramétrica), ou o teste de Kruskal-Wallis (Distribuição não-paramétrica). Em ambos os testes foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No que concerne à FC não houve diferença significativa entre grupos (Tab. 1), apenas entre os momentos M0 e M35 do grupo CDIC, permanecendo dentro dos limites fisiológicos (150-350bpm), segundo VILARDO (2007). DYCK et al. (1993) observaram que a administração de dexmedetomidina na mesma dose, por vias diferentes, causa efeitos distintos, havendo menor intensidade de alterações na FC quando a administração foi realizada pela via intramuscular. A diminuição observada ao longo dos momentos de avaliação pode ter acontecido pela ação simpatolítica da dexmedetomidina que ativa os receptores do tipo alfa 2-adrenérgicos periféricos de localização pré-sináptica, inibindo a liberação da noradrenalina, dessa forma ocorre bradicardia e hipotensão (CULLEN, 1996). Porém, a dexmedetomidina, isômero ativo da medetomidina, com alta especificidade para receptores alfa 2, promove menores efeitos colaterais no sistema cardiovascular do que os demais fármacos do grupo, como foi observado no estudo de LIMA (2011). Neste experimento, a cetamina possuiu papel fundamental na manutenção da FC. Devido seus efeitos simpatomiméticos, ela minimiza os efeitos bradicardizantes dos agonistas alfa 2-adrenérgicos.

Quanto à f no momento basal os animais se apresentaram taquipnéicos, possivelmente pelo estresse da manipulação, fato ocorrido também no estudo de KILIÇ (2004) e de LIMA (2011). Foi observada diferença estatística entre o M0 e os momentos M15 e M25 do grupo CDIM, onde percebe-se uma redução na f após a indução anestésica, porém os valores observados permaneceram dentro dos limites considerados fisiológicos para espécie (30-60mpm) (MEREDITH & CROSSLEY, 2002). Os animais foram mantidos na máscara de oxigênio durante todo o experimento, pois no projeto piloto foi observado que após a indução anestésica a SpO_2 diminuiu para níveis em torno de 70-80%, diante disso, em todos os momentos os valores permaneceram estáveis sem diferença estatística. A hipoxemia pode ser observada nos coelhos após a indução anestésica devido à pequena capacidade pulmonar e à nasofaringe restrita, além da diminuição da tensão de oxigênio causado pela dexmedetomidina (HARCOURT-BROWN, 2005). Isto não foi observado neste trabalho, o que demonstra ser indispensável a suplementação com oxigênio, quando do uso deste protocolo anestésico.

A TR se manteve estável em todos os momentos nos dois grupos, não havendo diferenças estatísticas significativas ($p < 0,05$). As médias permaneceram dentro dos valores de referência para a espécie (38,5°C - 40°C) (MEREDITH & CROSSLEY, 2002). Durante todo o

período experimental os coelhos foram mantidos sobre colchão isolante a fim de minimizar a perda de temperatura corporal por condução, diminuindo um dos efeitos indesejáveis dos agonistas alfa 2-adrenérgicos, que seria a diminuição da temperatura pela depressão nervosa no centro termorregulador e redução na atividade muscular (DUPRAS et al., 2001; GRINT & MURISON, 2007).

No tocante à PAM, não foram observadas diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os momentos ou entre os grupos. Alguns autores observaram que a administração intravenosa de dexmedetomidina resulta em uma resposta bifásica da PAM, traduzida por um aumento inicial, seguido de um decréscimo de aproximadamente 10 a 20% dos valores basais (KUUSELA et al, 2001). Em nenhum dos grupos foi observado esta resposta bifásica, apenas uma discreta hipotensão após a indução anestésica, atribuível a ligação da dexmedetomidina aos receptores imidazolínicos, estes receptores são classificados em I1, localizados no cérebro, e I2, localizados no cérebro, rins e pâncreas. Eles promovem hipotensão arterial de origem central e apresentam atividade antiarrítmica (KHAN et al, 1999).

Foi observado um caso isolado de bloqueio átrio-ventricular tipo 2 no grupo CDIC, minutos após a indução anestésica, possivelmente devido ao bolus inicial, que certamente produziu concentrações plasmáticas mais elevadas da dexmedetomidina. Em outro animal do mesmo grupo foi observado um complexo ventricular prematuro entre o M15 e o M25. Os agonistas alfa 2-adrenérgicos têm como efeito comum promover bradiarritmias e bloqueio atrioventricular, e mesmo a dexmedetomidina sendo altamente seletiva para receptores alfa 2, também causa tais efeitos colaterais (KUUSELA et al., 2001). Segundo TILLEY & GOODWIN (2002) a manifestação isolada destes eventos não possui importância clínica.

No atinente à fisiologia do impulso atrial (Pms e Pmv) constatou-se unicamente que o Pmv foi menor quando comparado aos dados da literatura (0,14-0,42) (Tab. 2), citado por KOZMA et al (1974), porém não é indicativo de alterações na ativação atrial, pois não há altura ou duração mínima para onda P (TILLEY & GOODWIN, 2002)

Pode-se afirmar que o tempo e a intensidade da despolarização ventricular (QRS e Rmv) mantiveram-se estáveis ao longo de todos os períodos nos dois grupos (Tab. 2). No M35 os valores de QRS se apresentaram diferentes estatisticamente entre os grupos ($P < 0,05$), contudo estes permaneceram dentro dos limites considerados normais para a espécie, segundo os estudos de NOSZCZYK-NOWAK et al (2009) e WITTMACK et al (2011).

Observou-se após a indução anestésica uma tendência ao prolongamento do segmento PR e do intervalo QT no grupo CDIC (Tab. 2). Estas variáveis comportam-se de maneira inversamente proporcional à FC (TILLEY & GOODWIN, 2002). Todavia, não ocorreram

alterações na condução elétrica no nodo átrio-ventricular (A-V), ou seja, o intervalo PR se apresentou entre 50-100ms, sendo estes valores estabelecidos por KOZMA (1974). O segmento QT representa a sístole ventricular e é utilizado para monitorar efeitos de fármacos e eletrólitos sobre a dinâmica cardíaca. Os valores obtidos também permaneceram próximos aos valores de referência, entre 100-160 (TILLEY, 1992; NOSZCZYK-NOWAK et al, 2009). Os resultados obtidos no eletrocardiograma demonstram que os fármacos anestésicos não interferiram na condução elétrica do coração.

CONCLUSÃO

Concluiu-se que os fármacos administrados não interferem de forma significativa na função cardiorrespiratória, independente da via de administração empregada, demonstrando um protocolo seguro para ser utilizado.

FONTES DE AQUISIÇÃO

- a. EMLA creme; AstraZeneca do Brasil
- b. Safelet, Nipro Medical Ltda
- c. Dexdomitor – Laboratório Pfizer Saúde Animal Ltda, Finlândia.
- d. Cetamin – Syntec. Cotia - SP, Brasil.
- e. Bomba de infusão volumétrica linear ST1000 - Samtronic, São Paulo, SP. Brasil
- f. TEB – mod. ECGPC software versão 1.10, SP, Brasil.
- g. Monitor Multiparâmetro Vet ICU 4 PARAMETER Patient Monitor, CONTEC
- h. Esfigmomanômetro Solidor – Lamedid Comercial e Serviços Ltda, Barueri, SP, Brasil.

COMITÊ DE ÉTICA E BIOSSEGURANÇA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Patos - PB, protocolo CEP52/2012.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CULLEN, L. K. Medetomidine sedation in dogs and cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose. **British Veterinary Journal**, v.152, n.5, p.519-531, 1996. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8885463>> Acessado em: 12 de Set. 2013. doi: 10.1016/S0007-1935(96)80005-4.

DUPRAS, J. et al. Anesthésie du lapin de Nouvelle-Zélande utilisant les combinaisons tilétamine-zolazépan et kétamine-midazolam avec ou sans xylazine. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 42, p.455-460, 2001. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1476541/pdf/canvetj00006-0049.pdf>> Acessado em:12 de Set. 2013.

DYCK, J.B. et al. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. **Anesthesiology**, v.78, p.813-820, 1993. Disponível em <<http://journals.lww.com/anesthesiology/pages/articleviewer.aspx?year=1993&issue=05000&article=00002&type=abstract>> Acessado em: 02 de Set. 2013.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. 402p.

FLECKNELL, P.A. **Laboratory Animal Anaesthesia**. London: Academic Press, 1997.

GREENE, S. A. Pros and cons of using α -2 agonists in small animal anesthesia practice. **Clinical Techniques in Small Practice**, v.14. n.1 p. 10-14, 1999. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109628679980022X>> Acessado em: 02 Set. 2013

GRINT, N.J.; MURISON, P.J. Peri-operative body temperatures in isoflurane-anaesthetized rabbits following ketamine-midazolam or ketamine-medetomidine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.34, p.181-189, 2007. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-2995.2006.00319.x/full>> Acessado em: 10 de Ago. 2013. doi: 10.1111/j.1467-2995.2006.00319.x

HARCOURT-BROWN, F. Anaesthesia and Analgesia in rabbits. In: 50° CONGRESSO NAZIONALE MULTISALA SCIVAC, 2005,Rimini, Itália. **Proceedings...** Rimini: SCIVAC, 2005. Disponível em: http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2005/Harcourt6_en.pdf?LA=1. Acessado em: 11 set. 2013.

HEMERIJAK, J.V.; KISSIN, I. História da Anestesia Venosa. In: WHITE, P.F. **Tratado de Anestesia Venosa**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001. p.19-26.

ILKIW, J.E. Balanced anesthesia techniques in dogs and cats. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.14, p. 27-37, 1999. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/scien>

ce/article/pii/S1096286799800243> Acessado em: 16 de Nov. 2013. doi:10.1016/S1096-2867(99)80024-3

KHAN, Z.P. et al. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. **Anaesthesia**, v.54, p.146-165, 1999. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2044.1999.00659.x/abstract>> Acessado em: 16 de nov 2013. doi: 10.1046/j.1365-2044.1999.00659.x

KILIÇ, N. A comparison between medetomidine-ketamine and xylazine-ketamine anesthesia in rabbits. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences**, v. 28, p.921-6, 2004. Disponível em: <<http://journals.tubitak.gov.tr/veterinary/issues/vet-04-28-5/vet-28-5-21-0305-5.pdf>> Acessado em: 19 Set. 2013.

KOZMA, C. et al. The anatomy physiology and the biochemistry of the rabbit. In: **The Biology of laboratory rabbit**. WEISBROTH, S. H.; FLATT, R. E.; KRAUS, A. L. (Eds), New York: Academic, 1974. p. 50-69.

KUUSELA, E. et al. Comparison of dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, v.62, n.7, p.1073-1079, 2001. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.2001.62.1073>> Acessado em: 19 de Jul 2013. doi:10.2460/ajvr.2001.62.1073

LIMA, D. A. S. D. **Uso da xilazina, medetomidina ou dexmedetomidina na anestesia dissociativa em coelhos**. 2011. 88f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande - Campus Patos. Disponível em: <http://www.cstr.ufcg.edu.br/ppgm/dissertacoes/dissertacoes/2011/dayanne_anunciacao.pdf> Acessado em: 10 de Jul. 2013.

LIPMAN, N.S. et al. A comparison of ketamine/xylazine and ketamine/xylazine/acepromazine anesthesia in the rabbit. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 40, p. 395-398, 1990. Disponível em: <http://www.researchgate.net/publication/20988923_A_comparison_of_ketaminexylazine_and_ketaminexylazineacepromazine_anesthesia_in_the_rabbit> Acessado em: 25 de Set. 2013.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 571p.

MEREDITH, A.; CROSSLEY, S. Rabbit. In: **BSAVA Manual of Exotic Pets**. MEREDITH, A.; REDROBE, S. (eds.). 4 ed. Gloucester: BSAVA, 2002. p. 76-92

MUIR, W.W. III. Balanced anaesthesia: new emphasis on an old idea. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.21, p.9-11, 1994. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-2995.1994.tb00474.x/pdf>> Acessado em 13 de Ago 2013. doi: 10.1111/j.1467-2995.1994.tb00474.x

NOSZCZYK-NOWAK, A. et al. Preliminary reference values for electrocardiography, echocardiography and myocardial morphometry in the European brown hare (*Lepus europaeus*). **Acta Veterinaria Scandinavica**. v.51. p.6, 2009. Disponível em: <<http://www.actavetscand.com/content/51/1/6>> Acessado em: 10 de Set 2013. doi:10.1186/1751-0147-51-6

NUNES, N. Monitoração da anestesia. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009. p.83-101.

TILLEY, L.P. **Essentials of canine and feline electrocardiography: interpretation and treatment**. 3^a ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. 470p.

TILLEY, L. P. & GOODWIN, J. K. **Manual de Cardiologia de Pequenos Animais**. 3^a ed., São Paulo: Roca, 2002. 489 p.

VILARDO, F.E.S. Lagomorpha (Coelho, Lebre, Lebre-assobiadora). In: CUBAS, Z.S., SILVA, J.C.R. & CATÃO-DIAS, J.L. **Tratado de Animais Selvagens**. São Paulo: Roca p. 415-431. 2007.

WITTMACK, M. C. N. et al. **Eletrocardiografia computadorizada em coelhos da raça nova zelândia (*oryctolagus cuniculus* LILLGEBORG, 1874)**. Disponível em: <http://prope.unesp.br/xxii_cic/ver_resumo.php?area=100043&subarea=12125&congresso=30&CPF=36085509847> Acessado em: 08 de Out 2013.

Tabela 1 - Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória (f), saturação de oxihemoglobina (SpO_2), pressão arterial média (PAM), temperatura retal (TR) e frequência cardíaca (FC), em coelhos anestesiados com a associação de cetamina e dexmedetomidina, por infusão contínua (CDIC) ou por via intramuscular (CDIM).

Variáveis	Grupos	Momentos de avaliação				
		M0	M5	M15	M25	M35
FC	CDIC	246±43a	178±31ab	172±22ab	165±16ab	149±14b
(bpm)	CDIM	187±51	174±14	165±12	155±6	156±15
f	CDIC	216±16	48±20	49±21	48±10	48±8
(mpm)	CDIM	236±50a	49±9ab	40±8b	39±9b	43±9ab
TR	CDIC	39,3±0,5	39,2±0,7	39,2±0,4	38,6±0,9	38,6±0,8
(°C)	CDIM	39,5±0,5	38,8±0,7	39,1±0,8	39±0,8	38,5±1,2
SpO₂	CDIC	94±1	98±0	98±0	96±1	97±1
(%)	CDIM	98±0	91±6	94±3	96±2	97±1
PAM	CDIC	78±8	67±10	64±9	62±6	65±7
(mmHg)	CDIM	70±6	59±7	58±7	58±6	56±7

Médias que apresentam letras iguais representam igualdade estatística entre os momentos em cada grupo

Médias que apresentam letras diferentes representam diferença estatística entre os momentos em cada grupo

Ausência de letras representa igualdade estatística entre os momentos

Tabela 2 - Valores médios e desvios padrão das variáveis eletrocardiográficas (amplitude da onda P em milivolts (Pmv), duração da onda P em milisegundos, duração do segmento PR em milisegundos, duração do complexo QRS em milisegundos, amplitude da onda R em milivolts e duração do segmento QT em milisegundos), em coelhos anestesiados com a associação de cetamina/dexmedetomidina, via infusão contínua (CDIC) ou via intramuscular (CDIM).

Variáveis	Grupos	Momentos de avaliação				
		M0	M5	M15	M25	M35
Pmv	CDIC	0,06±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01	0,03±0,02	0,03±0,01
	CDIM	0,09±0,04	0,05±0,01	0,04±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01
Pms	CDIC	41,2±6,53	36,8±7,4	38,8±9,47	37,8±7,76	39,6±7,6
	CDIM	42,6±7,6	38,2±8,1	42±9,7	38,6±11,8	41,4±5,86
PRms	CDIC	67±11,25	90,4±39,66	75±14,63	80,8±9,28	82,2±11,82
	CDIM	77,2±20,72	72±8,63	71,8±5,36	71,8±7,26	71,8±7,26
QRSms	CDIC	31,4±2,5	32,8±±1,79	32,6±1,82	32,2±3,11	31,4±2,61A
	CDIM	45,2±7,12	44,6±5,5	41,2±7,26	45,4±10,01	46,8±4,6B
Rmv	CDIC	0,13±0,05	0,1±0,05	0,09±0,04	0,1±0,05	0,1±0,05
	CDIM	0,23±0,07	0,17±0,04	0,17±0,06	0,18±0,06	0,18±0,08
QTms	CDIC	140±7,04	157,8±14,8	157,6±13,54	159,8±14,75	162,4±14,12
	CDIM	156±13,75	168,2±8,79	154±19,33	165,4±14,35	174,6±15,18

Médias que apresentam letras iguais representam igualdade estatística entre os grupos em cada momento

Médias que apresentam letras diferentes representam diferença estatística entre os grupos em cada momento

Ausência de letras representa igualdade estatística entre os grupos

**CAPÍTULO II: INFLUÊNCIA DA HIPOVOLEMIA SOBRE OS PARÂMETROS
CARDIOVASCULARES E HEMOGASOMÉTRICOS DE COELHOS SUBMETIDOS
À INFUSÃO INTRAVENOSA CONTÍNUA DE DEXMEDETOMIDINA E
CETAMINA**

Manuscrito submetido à Acta Scientiae
Veterinariae/UFRGS

Influência da hipovolemia sobre os parâmetros cardiovasculares e hemogasométricos de coelhos submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina e cetamina

Influence of hypovolemia on cardiovascular and blood gas parameters in rabbits submitted to continuous intravenous infusion of dexmedetomidine and ketamine

Rafaela Alves Dias¹; Ermano Lucena de Oliveira³; Roberta Nunes Parentoni¹; Rodrigo de Souza Mendes¹; Olivia Maria Moreira Borges¹; Lylian Karlla Gomes de Medeiros¹; Pedro Isidro da Nóbrega Neto²; Almir Pereira de Souza^{2*};

- Artigo originado da Dissertação de Mestrado do primeiro autor, Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária (PPGMV), UFCG, Patos - PB. Brasil.

1 Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária. UFCG. Patos - PB. Email: rafa.ad@hotmail.com.

2 Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária. UFCG. Patos - PB. *CORRESPONDENCE: A. P. de Souza [almir@cstr.ufcg.edu.br - FAX: 083 3511-3000. Av. Universitária s/n, bairro Santa Cecília, Patos - PB. CEP: 58.708-110]

3 Curso de Medicina Veterinária. UFCG. Patos - PB.

ABSTRACT

Background: The acute hypovolemia is an emergency situation and has a high incidence in Veterinary Medicine. In these cases, special attention should be given to the anesthetic protocol which can be adopted to not raising the mortality rate during the procedure. Therefore, the choice of drugs is a concern of the anesthesiologist in order to maintain cardiovascular and respiratory function. The aim of this study was to evaluate the effects of continuous infusion of dexmedetomidine and ketamine on the cardiovascular and blood gas parameters of rabbits in normovolemia and hypovolemia situations.

Materials, Methods & Results: Seven adult, healthy, both sexes, mixed breed rabbits were used, with 2.76 ± 0.4 kg of weight. After weighing, each animal was led to the operating room and maintained on warming mattress. A topical local anesthetic was applied to the shaved dorsal surface of the ears. After 15 minutes, a 24G catheter was inserted into the left marginal vein and connected to a delivery unit for delivering droplets solution of sodium chloride (NaCl) 0.9% (2.5mL/kg/h) by the same route was made continuous infusion of drugs. Likewise, the right ear central artery was catheterized and connected to a system for direct measurement of arterial pressure, by this way, blood was collected for blood gas analysis. The rabbits were induced to anesthesia with the combination of dexmedetomidine (0.02mg/kg)

and ketamine (10mg/kg) by intravenous bolus. Then, They were kept in continuous intravenous infusion of dexmedetomidine (0.25µg/kg/min) and ketamine (200µg/kg/min) administered by an infusion pump. After 35 minutes of anesthesia, the animals were submitted to acute hypovolemia by removal of blood in a volume of 12 ml/kg. The animals were kept in supplying oxygen (O₂) through a face mask. CF,RF,TR, SpO₂ and MAP, electrocardiographic and blood gas parameters were analysed. Statistical analysis was performed using Shapiro-Wilk's test for normality and then was applied 2-way ANOVA or Friedman test (p <0,05). Regarding the CF, RF and TR , these parameters decreased soon after induction, but remained within the physiological limits. All animals were tachypneic at M0. There was an increase in HR after hypovolemia induction. Statistical difference was noted in few moments in relation to M0, but without clinical significance. During hypovolemia MAP values differed from the baseline, the M5 also differed from the M4. After removal of the blood was observed a significant reduction in MAP of approximately 45%. The electrocardiographic parameters stayed within the normal limits for lagomorphs. PaO₂ increased throughout the anesthetic period. PaCO₂ increased in M0 and after induction of anesthesia remained within the normal ranges. At M0, HCO₂ was below the reference values, normalizing after M1. The pH, Na and K remained within the limits and showed no statistical difference.

Discussion: Similar to those found in the literature, the animals from this study were tachypneic at baseline, possibly due to the stress of restraint. Due to hyperventilation, PaCO₂ values were decreased in M0, demonstrating respiratory alkalosis compensated by eliminating HCO₂. Although dexmedetomidine decreases body temperature, this was not observed in this study because the animals remained on warming mattress. The drugs caused no change in the electrical conduction of the heart. The positive chronotropic effects of ketamine were responsible for counteract the bradycardic effects of α-2 adrenergic agonists, so the CF remained stable. The combination of dexmedetomidine and ketamine by continuous infusion proved to be a suitable alternative for use in hypovolemic animals because there were no significant changes in clinical, electrocardiographic and blood gas parameters.

Key words: intravenous anesthesia, infusion pump, blood gas analysis

Descritores: anestesia intravenosa, bomba de infusão, hemogasometria

INTRODUÇÃO

Na rotina veterinária é comum se observar situações emergenciais que necessitam de intervenção cirúrgica. Há exemplos de pacientes hipovolêmicos onde deve-se dar atenção ao protocolo anestésico a ser adotado para não elevar os índices de mortalidade durante o procedimento.

Dentre os anestésicos utilizados nestas situações estão a cetamina, pois possui ação simpatomimética e estimula a frequência cardíaca (FC), resultando no aumento do débito cardíaco. Ela exerce vasoconstrição periférica, que eleva consideravelmente a pressão arterial, sendo indicada em casos de choques, especialmente o hemorrágico. Em associação com a cetamina são amplamente utilizados os agonistas alfa 2-adrenérgicos. Estes provocam uma redução na atividade simpática, resultando também na diminuição da pressão arterial e frequência cardíaca, promovendo, portanto, menores flutuações hemodinâmicas [12].

Estudos com o uso de dexmedetomidina e cetamina via infusão contínua são escassos, podendo este protocolo ser mais uma alternativa utilizada por anestesistas. Deste modo, objetivou-se com este estudo avaliar os efeitos da infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina e cetamina sobre os parâmetros cardiovasculares e hemogasométricos de coelhos em situações de normovolemia e hipovolemia.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da UFCG, Campus de Patos - PB, protocolo CEP52/2012.

Foram utilizados sete coelhos adultos, machos (n=3) e fêmeas (n=4), pesando $2,76 \pm 0,4$ kg, sem raça definida, hígidos, provenientes de um mesmo criatório localizado na cidade de Patos - PB. Estes foram acomodados em gaiolas individuais, arejadas, com fornecimento de ração própria para espécie e água *ad libitum*, por um período de adaptação de 15 dias. Para evitar alterações inerentes ao período circadiano habitual de iluminação (dia/noite), o experimento foi realizado sempre no período da tarde.

Após a pesagem do animal em balança digital, o mesmo foi conduzido à sala de cirurgia do Hospital Veterinário da UFCG e colocado sobre colchão isolante onde permaneceu imobilizado em decúbito externo-abdominal.

Um anestésico local tópico¹ foi aplicado na porção dorsal das orelhas, previamente tricotomizadas. Após 15 minutos, um cateter 24G foi introduzido na veia marginal esquerda,

o qual foi conectado a uma torneira de três vias, por onde foi administrado solução de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% (4 mL/kg/h), para manter uma via de acesso até o momento da infusão. Da mesma forma a artéria central da orelha direita foi cateterizada e conectada a um sistema para mensuração direta da pressão arterial por meio de manômetro aneróide² [28]. Esta via serviu também para coleta de sangue para hemogasometria.

Os animais foram induzidos à anestesia com a associação de Dexmedetomidina³ (0,02mg/kg) e Cetamina⁴ (10mg/kg) em bolus pela via intravenosa. Em seguida, foram mantidos em infusão intravenosa contínua de Dexmedetomidina (0,25 µg/kg/min) e Cetamina (200µg/kg/min), administrados separadamente através de duas bombas de infusão⁵.

Durante o período de anestesia todos os animais respiraram ar enriquecido com O₂ 100% por máscara facial, no volume de 1L/min.

Transcorridos 35 minutos de anestesia os animais foram submetidos à hipovolemia aguda por meio da retirada de sangue arterial em um volume total de 12 mL/kg [2]. O sangue foi colhido da artéria cateterizada, com seringas de 10ml contendo citrato, durante um período de 5 minutos,. Após a conclusão do período de avaliação da anestesia foi iniciada a reinfusão do sangue, realizada durante 30 minutos. Neste último momento as bombas de infusão foram pausadas.

Foram avaliados os parâmetros frequência cardíaca (FC), obtida através do cálculo do intervalo RR em Eletrocardiógrafo computadorizado⁶ (ECG), na derivação DII e registrada em batimentos por minuto (bpm); frequência respiratória (*f*), obtida pela contagem dos movimentos da parede torácica em um minuto (mpm); temperatura retal (TR) registrada em °C, obtida por termômetro clínico digital inserido na ampola retal do animal; saturação de oxihemoglobina (SpO₂) em %, obtida por meio de monitor multiparamétrico⁷; pressão arterial média (PAM), em mmHg, mensurada de forma direta através de manômetro aneróide; e parâmetros eletrocardiográficos (Pms, Pmv, PRms, QRSms, Rmv e QTms) obtidos por meio do ECG empregado na determinação da FC.

Adicionalmente, foram aferidas através de analisador portátil⁸ as variáveis hemogasométricas, pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂), em mmHg; pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂), em mmHg; saturação de oxihemoglobina no sangue arterial (SaO₂), em %; bicarbonato (HCO₃), em mEq/L; Excesso de base (BE), em mEq/L; dióxido de carbono total (TCO₂); pH do sangue arterial; Sódio (Na) e Potássio (K).

Os parâmetros clínicos foram obtidos antes da administração dos fármacos (M0), 5 min após a indução (M1), e continuamente a cada 10 minutos (M2, M3, M4).

Imediatamente após o M4 o animal foi induzido à hipovolemia e em seguida retomaram-se os registros com intervalos de 10 minutos (M5, M6, M7, M8), um último registro foi feito 10 minutos após a reinfusão (M9).

As variáveis hemogasométricas foram obtidas nos momentos M0, M4, M8 e M9.

A análise estatística dos dados foi feita utilizando-se o programa BioEstat 5.0 for Windows. Os resultados obtidos foram submetidos inicialmente ao teste de normalidade Shapiro Wilk. Em seguida foram aplicados a Análise de variância de 2 vias (Distribuição normal), ou o teste de Friedman (Distribuição não normal). Em ambos os testes foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$) para comparação entre os momentos. Foram consideradas as diferenças estatísticas relacionadas ao M0 e ao M4.

RESULTADOS

No atinente à FC se observou uma tendência a diminuição logo após a indução anestésica (M1) que continuou até o M4 (Tab.1), este fato não constituiu significância estatística ($p < 0,05$). Após a indução à hipovolemia (M5), se observou uma tendência ao aumento da FC. Houve diferença estatística ($P < 0,05$) apenas entre o M0 e o M8 (Tab. 1).

Quanto à *f* todos os animais apresentaram valores bem elevados (> 200 mpm) no M0, após a indução anestésica (M1) as médias se estabilizaram. Houve diferença estatística do M0 com os demais momentos, exceto M4 e M9 (Tab. 1).

A SpO_2 manteve-se estável em todos os momentos, não sendo registradas variações significativas (Tab.1).

Os valores médios de TR permaneceram estáveis durante todo o procedimento, observando-se diferença estatística significativa apenas entre o M0 e o M7 (Tab.1).

A PAM reduziu de forma não significativa após a indução anestésica. Durante o período de hipovolemia os valores da PAM diferiram estatisticamente do momento basal, o M5 também diferenciou do M4 ($p < 0,05$). Após a retirada do sangue, se observou uma redução significativa da PAM, de aproximadamente 45% (Tab.1).

Na análise do ECG (Tab. 2), observou-se que o Pmv foi menor quando comparado os momentos de hipovolemia (M5, M6, M7, M8) com o momento basal (M0). As médias do PR nos momentos M3 e M4 foram diferentes estatisticamente do M0. O comprimento da onda P (Pms), a duração da atividade elétrica ventricular (QT), o tempo e a intensidade da despolarização ventricular (QRS e Rmv) mantiveram-se estáveis ao longo de todos os momentos, não havendo diferenças dignas de nota entre os mesmos ($P < 0,05$).

Na análise das variáveis hemogasométricas constatou-se que o PaO₂, SaO₂, BE, TCO₂, Na e K não apresentaram diferenças estatísticas entre os momentos. A PaCO₂ no M9 foi significativamente menor que no M8. O HCO₃ apresentou um aumento significativo no M8 quando comparado ao M0. Na análise do pH o momento basal e o M9 se apresentaram diferentes estatisticamente do M4 e do M8 (Tab. 3)

DISCUSSÃO

Sabe-se que a indução experimental do choque circulatório é muito utilizada para avaliar os efeitos de anestésicos e de outros agentes terapêuticos em pacientes hipovolêmicos. Apesar disso, a existência de diversos métodos para simulação da hemorragia pode dificultar a comparação entre estudos. Neste experimento, optou-se por retirar um volume de sangue pré-determinado, visto que a hemorragia guiada por volume permite melhor comparação entre os efeitos dos fármacos no que concerne à hemodinâmica do paciente [36]. Estudos semelhantes com simulações de hipovolemia também foram feitos por Borges *et al* [4] e Batista [2] onde o volume retirado do animal foi de 12mL/kg. Sabe-se que as consequências do choque hipovolêmico são conhecidas há bastante tempo, sendo que a resposta fisiológica, segundo Kirby [18] ocorre quando se tem uma diminuição de 25% do volume circulante (10 a 15 mL/kg).

No atinente à FC os valores permaneceram de acordo com o considerado normal para a espécie, entre 150-350 bpm [39]. O efeito cronotrópico positivo da cetamina é responsável por contrabalancear os efeitos bradicardizantes da dexmedetomidina, de forma dose dependente, tal como já foi descrita em cães e gatos [25, 38]. Alguns fatores que contribuem para a redução na FC, observada clinicamente, são a intensa redução dos níveis plasmáticos de noradrenalina e, em partes, pelo reflexo dos barorreceptores devido ao aumento da pressão arterial [3,34].

Após a indução da hipovolemia (M5), observou-se um aumento da FC, possivelmente devido aos mecanismos compensatórios do próprio organismo, que são primordiais para corrigir a diminuição da perfusão tecidual, mantendo assim o débito cardíaco e a pressão sanguínea [14]. Este fato também foi observado no estudo de Fontenelles *et al* [11].

No M0 desse experimento foi observado que os animais estavam taquipnéicos, com *f* acima de 200mpm (Tab. 1), possivelmente devido ao estresse da manipulação. Após a indução anestésica a *f* diminuiu para valores considerados fisiológicos para a espécie (30-60mpm) [24]. Na natureza os coelhos são presas, sendo assim, muito sensíveis ao estresse, o

que dificulta o manuseio, contenção e indução anestésica. O estresse induz a liberação de catecolaminas e corticosteróides, o que leva ao aumento da temperatura corporal e das frequências cardíaca e respiratória [5,8].

A SpO₂ manteve-se em todos os momentos com valores acima de 92% (Tab. 1), ocorrência esperada devido ao fato de que os animais receberam suplementação de oxigênio durante o experimento. Este fornecimento de O₂ é extremamente importante como visto no estudo de Lima [22], pois esta espécie é propensa a hipóxia após a indução anestésica, devido à pequena capacidade pulmonar e à nasofaringe restrita [15].

Na análise dos momentos as médias da TR permaneceram dentro dos limites de referência para coelhos (38-40°C) [10]. Esta variável não diminuiu significativamente entre os momentos, ao contrário do que era esperado pelo uso de α 2-agonistas, pois estes fármacos causam depressão nervosa no centro termorregulador e redução na atividade muscular, diminuindo a temperatura do animal [9,13]. A dexmedetomidina possui a capacidade de reduzir as respostas de vasoconstrição e tremores à redução da temperatura corporal, podendo ocorrer hipotermia em ambiente com baixas temperaturas [35]. Devido a esses fatores, durante todo o período experimental os coelhos foram mantidos sobre colchão isolante a fim de minimizar a perda de temperatura corporal por condução, propiciando a TR estável ao longo dos momentos. As reduções de TR foram consideradas discretas durante a infusão dos fármacos, não sendo registrados valores médios abaixo de 37,9°C.

No tocante a PAM não foi observada a reação descrita por Kuusela *et al* [19], onde a administração intravenosa de dexmedetomidina resultou em uma resposta bifásica da pressão arterial média (PAM), traduzida por um aumento inicial, 5 a 10 minutos após sua administração, seguida de um decréscimo de aproximadamente 10 a 20% dos valores basais. Após a indução anestésica observou-se apenas esta segunda fase, com uma diminuição nas médias, de forma não significativa clínica e estatisticamente, possivelmente devido a ação simpatomimética da cetamina.

Após a retirada do sangue, se observou uma redução significativa da PAM de aproximadamente 45% (Tab.1), fato que não constituiu surpresa, uma vez que a PAM está diretamente relacionada com o volume sanguíneo [17], e quando este diminui conseqüentemente há uma redução do retorno venoso ao coração. A diminuição da PAM após a indução da hipovolemia também foi descrita em cães [23] e em coelhos anestesiados com isoflurano [26].

Após a reinfusão sanguínea (M9) a PAM aumentou, de forma que não diferenciou estatisticamente do seu valor basal, porém permaneceu com média clinicamente baixa. Isto

ocorreu possivelmente devido ao sangue reinfundido que possuía concentrações plasmáticas dos anestésicos, causando uma manutenção da pressão sanguínea abaixo do valor basal.

Os dados encontrados no eletrocardiograma, de uma forma geral, permaneceram dentro dos limites considerados normais para lagomorfos [21, 27, 39].

No atinente à fisiologia do impulso atrial (Pms e Pmv) constatou-se unicamente que o Pmv foi menor quando comparado os momentos de hipovolemia com o momento basal (Tab. 2), porém não é indicativo de alterações na ativação atrial, pois não há altura ou duração mínima para onda P [37]. Vale ressaltar que os valores durante a hipovolemia não diferiram dos encontrados durante a anestesia, podendo se afirmar que nem o protocolo anestésico, tampouco a hipovolemia interferiram de forma significativa na ativação atrial.

Não ocorreram alterações na condução elétrica no nodo átrio-ventricular (A-V), ou seja, o intervalo PR apresentou valores próximos ao encontrado por Levine & Bristol [21]. É válido destacar que esta variável também pode comportar-se de maneira inversamente proporcional à FC [37]. Observou-se após a indução anestésica um prolongamento do segmento PR e uma tendência ao aumento do intervalo QT, como resposta a diminuição da FC causada pela administração do agonista α 2-adrenérgico.

Pode-se afirmar que o tempo e a intensidade da despolarização ventricular (QRS e Rmv) mantiveram-se estáveis ao longo de todos os momentos, contribuiu para este achado a manutenção da temperatura corpórea em níveis basais, a qual propicia adequada condutibilidade elétrica no coração [33].

Em apenas um animal do experimento foi observado um caso isolado de bloqueio átrio-ventricular tipo 2 (BAV2), alguns minutos após a indução anestésica, possivelmente devido ao bolus inicial, que certamente produziu concentrações plasmáticas mais elevadas da dexmedetomidina. Da mesma forma foi observado em outro animal um complexo ventricular prematuro (CVP) entre o M2 e M3. Segundo Tilley [37] a manifestação isolada destes eventos não possuem importância clínica.

Quanto aos achados hemogasométricos, os níveis de PaO₂ mantiveram-se durante todo o ato anestésico, acima dos valores fisiológicos, chegando a médias elevadas como 284±123mmHg. Este fato é justificado pela suplementação de O₂ durante o experimento, que elevou a pressão de oxigênio alveolar (PAO₂), e conseqüentemente os níveis de PaO₂ também aumentaram [7]. Além disso, a elevação da PaO₂ é um sinal de compensação decorrente da inadequada perfusão, que conduz a uma melhor utilização do oxigênio residual pelos tecidos que precisam desta fonte para gerar o metabolismo aeróbio e energia [14]. Este evento

também foi visto em estudos onde coelhos foram induzidos a hipovolemia e anestesiados com propofol, e em cães submetidos ao choque hemorrágico [2,16, 30].

A PaCO_2 encontrava-se diminuída no momento basal (M0), demonstrando que os animais estavam em alcalose respiratória, o que já era esperado por conta da hiperventilação gerada pela taquipnéia. Este aumento da f no M0 ocorreu devido ao estresse na manipulação dos animais, corroborando o que foi dito por DiBartola [7], que dentre as causas de alcalose respiratória estão a hiperventilação, condições de dor, medo e ansiedade. O pH sanguíneo manteve-se normal devido ao mecanismo compensatório de excreção renal do HCO_3^- , conforme ocorreu também no estudo de Barzago *et al* [1], onde os coelhos em hiperventilação demonstraram diminuição de PaCO_2 sem aumento de pH. Após a indução anestésica, quando a f permaneceu dentro dos valores de referência se observou elevação nos níveis de PaCO_2 mantendo-se normais (Tab. 3), segundo valores encontrados por Rezende Neto *et al* [32] e Fontenelles *et al* [11].

No momento basal o HCO_3^- encontrava-se abaixo dos limites de referência para a espécie (21 a 27 mEq/L), tendo aumentado apenas após o M1 (Tab. 3). Isso confirma a afirmação anterior que indica que os animais estavam em alcalose respiratória no M0. A redução de HCO_3^- causa diminuição no TCO_2 e BE, pois estes são calculados a partir dos valores de HCO_3^- [1], evento este que foi observado no presente experimento (Tab. 3).

A SaO_2 manteve-se estável em todas mensurações (Tab. 3), da mesma forma como observado na aferição da SpO_2 . Se os animais permanecessem apenas respirando ar ambiente, sem a máscara de oxigênio, possivelmente teriam entrado em hipoxemia, como citado por Borges *et al* [4]. A hipoxemia é definida quando a PaO_2 é menor que 60mmHg e a SaO_2 menor que 90% [6], situações não encontradas em nenhum momento deste experimento. Outrossim é possível correlacionar esta afirmativa com o traçado eletrocardiográfico, no qual em nenhum momento houve registro de figuras típicas de hipóxia do miocárdio, como o desnível de segmento ST ou elevação da onda T [37].

O TCO_2 aumentou no momento de anestesia e hipovolemia, mas manteve-se de acordo com valores encontrados em estudos de outros autores, como Barzago *et al* [1]. Considerando-se que o TCO_2 mensura tanto o CO_2 dissolvido no sangue quanto o HCO_3^- presente na amostra, em indivíduos normais o TCO_2 é maior do que a concentração de HCO_3^- em aproximadamente 1 a 2 mEq/L [7].

Durante a anestesia e hipovolemia o pH diminuiu um pouco mas manteve-se dentro dos limites de referência (7,39-7,47) [1], e após a reinfusão sanguínea voltou ao valor inicial (Tab.3). As anormalidades metabólicas são baseadas no pH sanguíneo, porém este pode ser

encontrado em níveis normais devido aos mecanismos de compensação do organismo [7], este evento possivelmente foi o ocorrido neste experimento, onde os valores de PaCO₂ estavam diminuídos, mas o pH não alterou.

As médias de Na e K, situaram-se dentro da faixa de normalidade para a espécie, mesmo após a hipovolemia. A concentração sérica de Na⁺ em coelhos saudáveis varia entre 130 e 155 mmol/L, e os valores de K em coelhos hígidos estão situados entre 3,6 a 6,6 mmol/L [29]. Isso demonstra que a técnica anestésica e a hipovolemia não foram capazes de causar alterações no equilíbrio hidroeletrólítico.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a associação de dexmedetomidina e cetamina através de infusão contínua demonstrou ser uma alternativa adequada para utilização em animais hipovolêmicos, pois não foram observadas alterações significativas nos parâmetros clínicos, eletrocardiográficos e hemogasométricos.

SOURCES AND MANUFACTURERS

¹ EMLA® creme - AstraZeneca do Brasil, Cotia, SP, Brasil.

² Esfigmomanômetro Solidor – Lamedid Comercial e Serviços Ltda, Barueri, SP, Brasil.

³ Dexdomitor – Laboratório Pfizer Saúde Animal Ltda, Finlândia.

⁴ Cetamin - Syntec. Cotia - SP, Brasil.

⁵ Bomba de infusão volumétrica linear ST1000 - Samtronic, São Paulo, SP. Brasil

⁶ TEB – mod. ECGPC software versão 1.10, SP, Brasil.

⁷ Monitor Multiparâmetro Vet ICU 4 PARAMETER Patient Monitor, CONTEC

⁸ I-STAT ®1 Analisador Portátil (Abbott I-Stat Point of Care)

ETHICAL APPROVAL

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Patos - PB, protocolo CEP52/2012.

REFERENCES

- 1 Barzago M.M., Bortolotti A., Omarini D., Aramayona J.J. & Bonati M. 1992.** Monitoring of blood gas parameters and acid-base balance of pregnant and non-pregnant rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in routine experimental conditions. *Laboratory Animals*. 26:73-79.
- 2 Batista P.A.C.S. 2011.** Estudo comparativo entre as ventilações espontânea, mandatória intermitente sincronizada, pressão de suporte e volume garantido e suporte pressórico, em coelhos, anestesiados com propofol e induzidos à hipovolemia aguda. 149f. São Paulo, SP. Tese (Doutorado em cirurgia veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.
- 3 Bloor B. C., Alper G., Frankland M. & Flacke J. W. 1989.** Nifedipine attenuates the acute hemodynamic changes that occur with intravenous dexmedetomidine in dogs. *Anesthesia and Analgesia*. 68: S32
- 4 Borges P. A., Nunes N., Camacho A. A., Batista P.A.C.S., Gava F.N., Bürger C.P., Moro J.V. & Lopes P.C.F. 2011.** Diferentes frações inspiradas de oxigênio em coelhos hipovolêmicos anestesiados com propofol e submetidos à ventilação mecânica. *Ciência Rural*. 41(11):1960-1966.
- 5 Cantwell S.L. 2001.** Ferret, Rabbit, and Rodent anesthesia. *Veterinary clinics of North america: exotic animal practice*. 4:169-191.
- 6 Cortopassi S.R.G. 2002.** Fluidoterapia na anestesia. In: Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, p.109-119.
- 7 Dibartola S.P. 2007.** *Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico*. 3 ed. São Paulo: Roca. 664p.
- 8 Donnelly T.M. 2004.** Rabbits: basic anatomy, physiology, and husbandry. In: Quesenberry K.E. & Carpenter J.W. *Ferrets, rabbits, and rodents: clinical medicine and surgery*. 2 ed. Missouri: Elsevier, pp. 136-146.
- 9 Dupras J., Vachon P., Cuvellez S. & Blais D. 2001.** Anesthésie du lapin de Nouvelle-Zélande utilisant les combinaisons tilétamine-zolazépam et kétamine-midazolam avec ou sans xylazine. *Canadian Veterinary Journal*. 42:455-460.
- 10 Fonseca N.M., Goldenberg S., Gomes P.O. & Lima C.A.P. 1996.** Anestesia em coelho. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 11:82-104.

- 11 Fontelles M. J., Carvalho R. M., D'Oliveira L. M. R., Madeira A. V., Borges P. V. G. & D'Oliveira M. S. 2007.** Profile of hemodynamic and gasometric parameters in rabbits submitted to controlled hemorrhagic shock. *Revista Paraense de Medicina*. 21(4):15-21.
- 12 Grille P., Biestro A., Farin A.G. & Miraballes R. 2005.** Effects of dexmedetomidine on intracranial hemodynamics in severe head injured patients. *Neurocirurgia*. 16(5):411-418.
- 13 Grint N.J. & Murison P.J. 2007.** Peri-operative body temperatures in isoflurane-anaesthetized rabbits following ketamine-midazolam or ketamine-medetomidine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 34:181-189.
- 14 Guyton A.C. 2002.** *Tratado de fisiologia médica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 973p.
- 15 Harcourt-Brown F. 2005.** Anaesthesia and Analgesia in rabbits. In: *Proceedings of the 50° CONGRESSO NAZIONALE MULTISALA SCIVAC*. (Rimini, Itália).
- 16 Haskins S. C. & Patz J. D. 1990.** Ketamine in hypovolemic dogs. *Critical Care Medicine*.18:625-629.
- 17 Haskins S.C., Pascoe P. J., Ilkiw J. E., Fudge M., Hopper K. & Aldrich, J. 2005.** The effect of moderate hipovolemia on cardiopulmonary function in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 15:100-109.
- 18 Kirby R. 2004.** Shock and resuscitation parts I and II. In: *Proceedings of the 29th World Congress of the WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION*. (Rhodes, Greece).
- 19 Kuusela E., Raekallio M., Väisänen M., Mykkanen K., Ropponen H. & Vainio O. 2001.** Comparison of dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. *American Journal of Veterinary Research*. 62(7):1073-1079.
- 20 Levine H.D. & Bristol M. D. 1942.** Spontaneous changes in the normal rabbit electrocardiogram. *American Heart Journal*. 24(2):209-214.
- 21 Lima, D. A. S. D. 2011.** Uso da xilazina, medetomidina ou dexmedetomidina na anestesia dissociativa em coelhos. 88f. Patos, PB. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande - Campus Patos.
- 22 Meletti J.F.A. & Módolo N.S.P. 2003.** Comportamento hemodinâmico e metabólico do choque hemorrágico: estudo experimental no cão. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 53(5):623-632.
- 23 Meredith A. & Crossley D. A. 2002.** Rabbits. In: Meredith A. & Redrobe S. (eds.) *BSAVA Manual of Exotic Pets*. 4 ed. Gloucester: BSAVA, pp. 76–92.

- 24 Moens Y. & Fargetton X. 1990.** A comparative study of medetomidine/ketamine and xylazine/ketamine anaesthesia in dogs. *Veterinary Record*. 127:567-571.
- 25 Moro J.V. 2009.** Efeitos cardiovasculares e respiratórios da infusão contínua de naloxona tramadol, em coelhos anestesiados com isoflurano e submetidos à hipovolemia aguda. 57p. Jaboticabal, SP. Tese (Mestrado em Cirurgia veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.
- 26 Noszczyk-Nowak A., Nicpoń J., Nowak M. & Slawuta P. 2009.** Preliminary reference values for electrocardiography, echocardiography and myocardial morphometry in the European brown hare (*Lepus europaeus*). *Acta Veterinaria Scandinavica*. 51:6.
- 27 Nunes N. 2009.** Monitoração da anestesia. In: Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, p.83-101.
- 28 Oglesbee B.L. 2006.** *The minute veterinary consult ferret and rabbit*. Australia: Blackwell Scientific. 388p.
- 29 Pascoe P.J., Ilkiw J.E., Haskins S.C. & Patz J.D. 1992.** Cardiopulmonary effects of etomidate in hypovolemic dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 53:2178-2182.
- 30 Rezende-Neto J.B., Rizoli S.B., Andrade M.V., Lisboa T.A. & Cunha-Melo J.R. 2010.** Rabbit model of uncontrolled hemorrhagic shock and hypotensive resuscitation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*.. 43(12):1153-1159.
- 31 Santos P.S.P., Nunes N., Vicenti, F. A. M., Martins, S. E. C. & Rezende, M. L. 2001.** Eletrocardiografia de cães submetidos a diferentes concentrações de desflurano, pré-tratados ou não com associação de fentanil/droperidol. *Ciência Rural*. 31(5):805-811.
- 32 Scheinin H., Jaakola M.L., Sjövall S., Ali-Melkkilä T., Kaukinen S., Turunen J. & Kanto J. 1993.** Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. A comparative multicenter study. *Anesthesiology*. 78:1065-1075.
- 33 Talke P., Tayefeh F., Sessler D.I., Jeffrey R., Noursalehi M. & Richardson C. 1997.** Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 87:835-841.
- 34 Teixeira Neto F. J., Luna S.P., Cruz M.L., Braz J.R., Massone F. & Nogueira C.F.A. 2007.** A study of the effect of hemorrhage on the cardiorespiratory actions of halothane, isoflurane and sevoflurane in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 34:107-116.
- 35 Tilley L. P. & Goodwin J. K. 2002.** *Manual de Cardiologia de Pequenos Animais*. 3ed. São Paulo: Roca, 489p.
- 36 Verstegen J., Fargetton X. & Ectors F. 1989.** Medetomidine/ketamine anaesthesia in cats. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 85:117-123.

37 Vilardo F.E.S. 2007. Lagomorpha (Coelho, Lebre, Lebre-assobiadora). In: Cubas Z.S., Silva J.C.R. & Catão-Dias, J.L. *Tratado de Animais Selvagens*. São Paulo: Roca p. 415-431.

38 Wittmaack M. C. N., Camacho A.A, Gava F. N., Zacché E. & Ortiz E. M. G. 2010. Eletrocardiografia computadorizada em coelhos da raça nova zelândia (*oryctolagus cuniculus* LILLGEBORG, 1874). Disponível em: <http://prope.unesp.br/xxii_cic/ver_resumo.php?area=100043&subarea=12125&congresso=30&CPF=36085509847> Acessado em: 08/2013.

LEGENDAS DAS TABELAS

Tabela 1 - Valores médios (χ) e desvios padrão (σ) da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), temperatura retal (TR), saturação de oxihemoglobina (SpO_2) e pressão arterial média (PAM), em coelhos anestesiados com a associação de cetamina e dexmedetomidina, via infusão intravenosa contínua, submetidos à hipovolemia, ao longo dos momentos.

Tabela 2 - Valores médios (χ) e desvios padrão (σ) das variáveis eletrocardiográficas, em coelhos anestesiados com a associação de cetamina e dexmedetomidina, via infusão intravenosa contínua, submetidos a hipovolemia, ao longo dos momentos.

Tabela 3 - Valores médios (χ) e desvios padrão (σ) das variáveis hemogasométricas, em coelhos anestesiados com a associação de cetamina e dexmedetomidina, via infusão intravenosa contínua, submetidos à hipovolemia, ao longo dos momentos.

Tabela 1 - Valores médios (χ) e desvios padrão (σ) da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), temperatura retal (TR), saturação de oxihemoglobina (SpO₂) e pressão arterial média (PAM), em coelhos anestesiados com a associação de cetamina e dexmedetomidina, via infusão intravenosa contínua, submetidos à hipovolemia, ao longo dos momentos.

Variáveis	Momentos de avaliação										
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	
FC (bpm)	χ	247	186	178	170	158	187	176	168	167*	158
	σ	38	33	24	19	24	18	22	20	22	37
f (mpm)	χ	217	48*	48*	49*	53	46*	45*	44*	47*	89
	σ	17	18	17	8	12	10	10	10	13	26
TR (°C)	χ	39,3	39,1	39,1	38,6	38,4	38,1	38,2	38,3*	38	37,9
	σ	0,4	0,7	0,5	0,8	0,7	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5
SpO₂ (%)	χ	94	96	97	92	96	93	95	97	94	98
	σ	2	3	2	9	3	7	4	4	7	1
PAM (mmHg)	χ	77	68	63	62	63	35*#	38*	42*	40*	55
	σ	7	10	7	5	7	6	8	7	7	12

Médias seguidas de * são estatisticamente diferentes em relação ao M0

Médias seguidas de # são estatisticamente diferentes em relação ao M4

Tabela 2 - Valores médios (χ) e desvios padrão (σ) das variáveis eletrocardiográficas (amplitude da onda P em milivolts (Pmv), duração da onda P em milisegundos, duração do segmento PR em milisegundos, duração do complexo QRS em milisegundos, amplitude da onda R em milivolts e duração do segmento QT em milisegundos), em coelhos anestesiados com a associação de cetamina e dexmedetomidina, via infusão intravenosa contínua, submetidos a hipovolemia, ao longo dos momentos.

Variáveis		Momentos de avaliação									
		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Pms	χ	41	37	39	38,66	40	32,5	34,33	37,16	35,5	37,83
	σ	5,86	6,63	8,48	7,25	6,87	1,64	5,78	4,87	4,8	5,03
Pmv	χ	0,06	0,04	0,03	0,03	0,04	0,03*	0,03*	0,03*	0,03*	0,03
	σ	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
PRms	χ	65,5	86,16	73,83	79*	81*	67,16	69,33	71,66	72	75,33
	σ	10,7	36,95	13,39	9,4	11,45	8,15	9,83	10,94	10,41	15,16
QRSms	χ	32,33	32,66	33,33	32,33	30,83	31	28,5	31,83	30	32,83
	σ	3,2	1,63	2,42	2,8	2,71	5,51	3,08	2,63	4,14	4,44
Rmv	χ	0,14	0,1	0,1	0,1	0,1	0,08	0,09	0,09	0,09	0,13
	σ	0,05	0,05	0,03	0,05	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,05
QTms	χ	138	154,83	155,5	157,83	160	156	162,83	152,66	164,83	168,16
	σ	7,97	14,53	13,15	14,04	13,19	17,32	14,2	21,37	9,8	18,19

Médias seguidas de * são estatisticamente diferentes em relação ao M0

Médias seguidas de # são estatisticamente diferentes em relação ao M4

Tabela 3 - Valores médios (χ) e desvios padrão (σ) das variáveis hemogasométricas, em coelhos anestesiados com a associação de cetamina e dexmedetomidina, via infusão intravenosa contínua, submetidos à hipovolemia, ao longo dos momentos.

Variáveis		Momentos de avaliação			
		M0	M4	M8	M9
PaO₂ (mmHg)	χ	101	222	284	145
	σ	5	93	123	78
PaCO₂ (mmHg)	χ	27,9 ab	41,4 ab	45,8 a	34,9 b
	σ	3,2	7,6	7,3	9,1
SaO₂ (%)	χ	97	98	97	97
	σ	1	4	3	2
HCO₃ (mEq/L)	χ	18,5 a	23,6ab	26,2 b	23,2ab
	σ	3,2	3,7	5,5	6,1
BE (mEq/L)	χ	(-),5,14	(-),1,57	1,57	(-),0,85
	σ	3,53	4,35	5,5	5,84
TCO₂	χ	19,28	24,28	27,71	24,14
	σ	3,45	4,64	5,34	6,2
pH	χ	7,43 a	7,35 bc	7,36 bc	7,43 a
	σ	0,04	0,04	0,03	0,03
Na	χ	142,71	144,14	142,14	143,85
	σ	1,38	2,41	2,67	2,60
K	χ	3,4	2,97	3,37	3,51
	σ	0,6	0,37	0,34	0,,52

Médias que apresentam letras iguais representam igualdade estatística

Médias que apresentam letras diferentes representam diferença estatística

Ausência de letras representa igualdade estatística entre as médias

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nos estudos realizados permite concluir que a associação de dexmedetomidina e cetamina proporcionaram mínimas alterações fisiológicas nos animais, independente da via de administração. Mesmos nos animais que foram submetidos à hipovolemia não se observaram alterações relevantes, nos levando a considerar que estas duas drogas associadas proporcionam um protocolo seguro a ser utilizado na anestesia de coelhos.

ANEXOS

ANEXO I - TABELAS DOS DADOS REFERENTES AO CAPÍTULO I

ANIMAL 1 (INTRAMUSCULAR)

Variáveis	Momentos de avaliação				
	M0	M1	M2	M3	M4
FC	200	174	165	154	143
FR	152	44	28	28	28
TR	39,8	39,1	39,1	38,9	37,1
SPO2	99	92	99	99	96
PAM	72	62	58	59	59
Pms	53	47	47	40	47
Pmv	0,11	0,04	0,05	0,06	0,06
PRms	113	80	67	73	73
QRSms	40	40	40	60	47
Rmv	0,34	0,14	0,13	0,12	0,13
QTms	180	160	127	147	153

ANIMAL 2 (INTRAMUSCULAR)

Variáveis	Momentos de avaliação				
	M0	M1	M2	M3	M4
FC	126	181	158	153	179
FR	280	52	44	48	52
TR	39	40,3	39,2	38,5	39
SPO2	99	92	98	95	97
PAM	60	50	50	48	44
Pms	33	33	53	53	47
Pmv	0,09	0,05	0,06	0,05	0,04
PRms	60	67	73	80	73
QRSms	53	53	53	40	47
Rmv	0,21	0,23	0,24	0,25	0,25
QTms	153	167	180	180	193

ANIMAL 3 (INTRAMUSCULAR)

Variáveis	Momentos de avaliação				
	M0	M1	M2	M3	M4
FC	140	150	149	150	146
FR	244	48	36	32	44
TR	39,6	39,4	38	39	38,1
SPO2	99	82	94	96	97
PAM	60	77	60	67	62
Pms	47	47	40	40	40
Pmv	0,14	0,06	0,04	0,05	0,05
PRms	73	80	80	73	80
QRSms	40	47	33	33	40
Rmv	0,21	0,23	0,24	0,25	0,25
QTms	147	180	160	160	180

ANIMAL 4 (INTRAMUSCULAR)

Variáveis	Momentos de avaliação				
	M0	M1	M2	M3	M4
FC	230	180	180	167	167
FR	236	40	40	40	40
TR	40,3	41	40,5	40,4	40,4
SPO2	99	99	90	92	98
PAM	78	64	60	60	60
Pms	40	31	43	40	33
Pmv	0,06	0,05	0,04	0,05	0,04
PRms	67	73	72	60	60
QRSms	40	43	40	47	47
Rmv	0,14	0,13	0,10	0,12	0,10
QTms	147	174	156	180	180

ANIMAL 5 (INTRAMUSCULAR)

Variáveis	Momentos de avaliação				
	M0	M1	M2	M3	M4
FC	240	189	173	154	149
FR	272	64	52	48	52
TR	39,2	39,4	39,1	38,3	38
SPO2	98	94	92	98	99
PAM	72	52	56	58	58
Pms	40	33	27	20	40
Pmv	0,04	0,04	0,03	0,04	0,04
PRms	73	60	67	73	73
QRSms	53	40	40	47	53
Rmv	0,14	0,13	0,10	0,12	0,10
QTms	153	160	147	160	167

ANIMAL 1 (INFUSÃO CONTÍNUA)

Variáveis	Momentos de avaliação				
	M0	M1	M2	M3	M4
FC	228	206	173	143	138
FR	212	80	80	60	48
TR	38,5	40,1	39,9	40,2	39,7
SPO2	95	97	98	96	95
PAM	82	74	63	63	76
Pms	33	33	32	33	30
Pmv	0,05	0,05	0,03	0,03	0,04
PRms	57	57	58	72	72
QRSms	33	33	32	28	28
Rmv	0,19	0,18	0,09	0,10	0,12
QTms	142	148	160	162	173

ANIMAL 2 (INFUSÃO CONTÍNUA)

Variáveis	Momentos de avaliação				
	M0	M1	M2	M3	M4
FC	275	213	211	188	135
FR	204	56	60	56	60
TR	39,7	39,3	39,5	38,8	38,3
SPO2	94	99	99	99	96
PAM	88	53	56	62	62
Pms	45	37	38	42	43
Pmv	0,07	0,06	0,04	0,06	0,06
PRms	68	70	72	85	90
QRSms	33	33	33	30	30
Rmv	0,13	0,10	0,12	0,13	0,12
QTms	128	165	162	172	168

ANIMAL 3 (INFUSÃO CONTÍNUA)

Variáveis	Momentos de avaliação				
	M0	M1	M2	M3	M4
FC	184	146	165	168	160
FR	224	40	44	48	52
TR	39,7	38,1	38,6	37,6	37,5
SPO2	95	99	99	97	99
PAM	82	64	62	55	58
Pms	38	38	37	38	45
Pmv	0,06	0,03	0,03	0,03	0,03
PRms	85	95	98	95	100
QRSms	32	30	30	35	32
Rmv	0,13	0,07	0,06	0,05	0,08
QTms	145	138	138	137	138

ANIMAL 4 (INFUSÃO CONTÍNUA)

Variáveis	Momentos de avaliação				
	M0	M1	M2	M3	M4
FC	295	181	161	165	169
FR	200	36	40	40	36
TR	39,5	39,4	39,2	38,4	38,9
SPO2	91	99	98	95	99
PAM	66	66	61	60	60
Pms	40	48	55	48	47
Pmv	0,05	0,04	0,03	0,03	0,03
PRms	58	73	70	75	75
QRSms	32	33	35	35	35
Rmv	0,13	0,04	0,04	0,03	0,03
QTms	145	170	175	173	170

ANIMAL 5 (INFUSÃO CONTÍNUA)

Variáveis	Momentos de avaliação				
	M0	M1	M2	M3	M4
FC	250	148	154	161	146
FR	240	28	24	36	48
TR	39,2	39,2	39	38,3	38,8
SPO2	92	98	99	95	99
PAM	76	80	80	72	72
Pms	50	28	32	28	33
Pmv	0,05	0,03	0,03	0,02	0,02
PRms	67	157	77	77	77
QRSms	27	35	33	33	32
Rmv	0,05	0,10	0,12	0,16	0,15
QTms	140	168	153	155	163

ANEXO II - TABELAS DOS DADOS REFERENTES AO CAPÍTULO II

Variáveis	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
FC	228	206	173	143	138	181	181	178	178	122
FR	212	80	80	60	48	40	40	36	40	116
TR	38,5	40,1	39,9	40,2	39,7	38,7	38,9	38,9	38,7	38,3
SPO2	95	97	98	71	88	88	87	88	85	97
PAM	82	74	63	63	76	30	34	40	34	60
Pms	33	33	32	33	30	33	27	33	32	32
Pmv	0,059	0,051	0,039	0,031	0,047	0,039	0,023	0,031	0,035	0,031
PRms	57	57	58	72	72	67	58	67	68	73
QRSms	33	33	32	28	28	23	23	27	23	25
Rmv	0,191	0,184	0,098	0,105	0,125	0,035	0,031	0,035	0,027	0,031
QTms	142	148	160	162	173	152	157	165	167	193
PaO ₂	73	-	-	-	60	-	-	-	79	92
PaCO ₂	33	-	-	-	41,2	-	-	-	35,2	34,1
SaO ₂	95	-	-	-	88	-	-	-	94	97
HCO ₃	23,6	-	-	-	26,7	-	-	-	18,9	19,9
BE	0	-	-	-	3	-	-	-	-6	-5
TCO ₂	25	-	-	-	28	-	-	-	20	21
pH	7,49	-	-	-	7,42	-	-	-	7,34	7,38
Na	144	-	-	-	144	-	-	-	146	143
K	4,1	-	-	-	3,1	-	-	-	3	4,2

ANIMAL 2

Variáveis	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
FC	275	213	211	188	135	175	172	171	173	196
FR	204	56	60	56	60	60	60	60	60	64
TR	39,7	39,3	39,5	38,8	38,3	37,8	38,3	38,1	37	37,2
SPO2	94	99	99	99	96	78	90	99	83	99
PAM	88	53	56	62	62	42	40	40	35	50
Pms	45	37	38	42	43	32	37	35	35	37
Pmv	0,078	0,066	0,043	0,066	0,062	0,051	0,039	0,035	0,047	0,035
PRms	68	70	72	85	90	67	75	72	73	73
QRSms	33	33	33	30	30	33	30	32	32	32
Rmv	0,137	0,105	0,125	0,133	0,121	0,129	0,109	0,109	0,117	0,152
QTms	128	165	162	172	168	168	170	165	168	167
PaO ₂	96	-	-	-	208	-	-	-	64	91
PaCO ₂	29,2	-	-	-	38	-	-	-	36,4	22,7
SaO ₂	96	-	-	-	100	-	-	-	92	98
HCO ₃	17,3	-	-	-	18,3	-	-	-	21,6	17,2
BE	-7	-	-	-	-8	-	-	-	-3	-6
TCO ₂	18	-	-	-	19	-	-	-	23	18
pH	7,39	-	-	-	7,29	-	-	-	7,38	7,48
Na	144	-	-	-	147	-	-	-	144	149
K	3,2	-	-	-	2,6	-	-	-	2,9	2,5

ANIMAL 3

Variáveis	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
FC	184	146	165	168	160	201	187	152	144	127
FR	224	40	44	48	52	40	40	36	40	60
TR	39,7	38,1	38,6	37,6	37,5	37,6	38,2	38,9	38,5	38,6
SPO2	95	99	99	97	99	99	99	99	99	99
PAM	82	64	62	55	58	34	43	42	44	52
Pms	38	38	37	38	45	32	30	40	33	45
Pmv	0,062	0,035	0,031	0,035	0,031	0,031	0,039	0,031	0,031	0,035
PRms	85	95	98	95	100	82	83	93	90	105
QRSms	32	30	30	35	32	35	30	33	32	38
Rmv	0,137	0,07	0,066	0,059	0,082	0,113	0,109	0,09	0,098	0,172
QTms	145	138	138	137	138	135	150	163	162	170
PaO ₂	107	-	-	-	208	-	-	-	329	171
PaCO ₂	24,4	-	-	-	37,2	-	-	-	55,2	42,2
SaO ₂	98	-	-	-	100	-	-	-	100	100
HCO ₃	17,9	-	-	-	21,5	-	-	-	31,7	30,7
BE	-5	-	-	-	-4	-	-	-	6	7
TCO ₂	18	-	-	-	23	-	-	-	33	32
pH	7,48	-	-	-	7,37	-	-	-	7,36	7,46
Na	143	-	-	-	146	-	-	-	141	142
K	2,7	-	-	-	2,5	-	-	-	3,6	3,5

ANIMAL 4

Variáveis	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
FC	295	181	161	165	169	165	137	142	138	140
FR	200	36	40	40	36	40	32	36	32	108
TR	39,5	39,4	39,2	38,4	38,9	38,4	37,1	38,2	37,6	38,3
SPO2	91	99	98	95	99	98	98	98	98	95
PAM	66	66	61	60	60	40	40	38	42	60
Pms	40	48	55	48	47	30	43	38	45	42
Pmv	0,059	0,043	0,031	0,031	0,031	0,031	0,035	0,027	0,031	0,031
PRms	58	73	70	75	75	57	72	70	73	72
QRSms	32	33	35	35	35	35	32	35	35	35
Rmv	0,133	0,043	0,047	0,035	0,039	0,047	0,094	0,102	0,09	0,09
QTms	145	170	175	173	170	183	188	110	180	183
PaO ₂	93	-	-	-	185	-	-	-	276	280
PaCO ₂	23,2	-	-	-	49,8	-	-	-	50,8	51
SaO ₂	96	-	-	-	100	-	-	-	100	98
HCO ₃	13,2	-	-	-	28,8	-	-	-	34	33,2
BE	-11	-	-	-	4	-	-	-	10	8
TCO ₂	14	-	-	-	30	-	-	-	35	34
pH	7,37	-	-	-	7,37	-	-	-	7,43	7,43
Na	142	-	-	-	145	-	-	-	143	144
K	3	-	-	-	3	-	-	-	3,9	3,5

ANIMAL 5

Variáveis	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
FC	250	148	154	161	146	186	176	168	170	152
FR	240	28	24	36	48	36	44	40	36	60
TR	39,2	39,2	39	38,3	38,8	37,7	38,3	38,4	38,3	38,2
SPO2	92	98	99	95	99	94	96	99	99	99
PAM	76	80	80	72	72	38	42	50	52	56
Pms	50	28	32	28	33	33	32	32	33	33
Pmv	0,059	0,035	0,031	0,027	0,027	0,023	0,027	0,035	0,032	0,039
PRms	67	157	77	77	77	65	70	63	70	67
QRSms	27	35	33	33	32	25	28	32	30	32
Rmv	0,059	0,109	0,129	0,168	0,156	0,102	0,117	0,121	0,119	0,18
QTms	140	168	153	155	163	143	152	153	150	148
PaO ₂	105	-	-	-	251	-	-	-	248	168
PaCO ₂	28,5	-	-	-	48,6	-	-	-	46,5	32,4
SaO ₂	98	-	-	-	100	-	-	-	98	100
HCO ₃	18,7	-	-	-	23,1	-	-	-	22,8	20,3
BE	-5	-	-	-	-3	-	-	-	-1	-4
TCO ₂	19	-	-	-	24	-	-	-	26	21
pH	7,43	-	-	-	7,29	-	-	-	7,34	7,41
Na	140	-	-	-	140	-	-	-	138	141
K	4,3	-	-	-	3,6	-	-	-	3,4	3,7

ANIMAL 6

Variáveis	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
FC	230	169	156	286	258	233	197	205	202	230
FR	240	36	40	52	76	48	44	44	60	112
TR	39,2	38,4	38,5	38,2	38,2	38	38,1	37,5	37,8	37,6
SPO2	99	92	99	97	98	97	99	99	99	99
PAM	76	80	59	58	60	39	46	54	43	74
Pms	52	42	35	37	45	45	35	32	43	45
Pmv	0,062	0,035	0,027	0,039	0,035	0,023	0,02	0,023	0,016	0,027
PRms	58	75	58	75	80	103	88	98	95	110
QRSms	35	50	37	40	48	47	43	53	50	42
Rmv	0,156	0,18	0,195	0,156	0,191	0,184	0,199	0,195	0,195	0,086
QTms	157	132	137	113	115	117	142	138	128	137
PaO ₂	103	-	-	-	100	-	-	-	396	70
PaCO ₂	29,4	-	-	-	28,6	-	-	-	49	31,5
SaO ₂	98	-	-	-	99	-	-	-	100	94
HCO ₃	21,1	-	-	-	20,8	-	-	-	28,6	20,1
BE	-2	-	-	-	-4	-	-	-	4	-4
TCO ₂	22	-	-	-	18	-	-	-	30	21
pH	7,47	-	-	-	7,39	-	-	-	7,37	7,41
Na	143	-	-	-	142	-	-	-	140	143
K	3	-	-	-	2,8	-	-	-	3,4	3,8

ANIMAL 7

Variáveis	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
FC	252	222	208	196	200	217	207	202	200	214
FR	204	60	54	52	52	60	60	60	64	104
TR	39,8	39,8	39,6	39,2	37,9	38,9	38,6	38,4	38,2	37,1
SPO2	97	92	93	96	95	99	99	99	99	99
PAM	70	60	64	65	59	25	22	32	32	34
Pms	40	38	40	43	42	35	37	45	35	38
Pmv	0,09	0,051	0,047	0,039	0,043	0,031	0,039	0,051	0,043	0,062
PRms	58	65	68	70	72	65	58	65	58	62
QRSms	37	32	37	33	28	35	28	32	28	35
Rmv	0,211	0,141	0,145	0,145	0,109	0,102	0,109	0,102	0,117	0,168
QTms	128	140	145	148	153	155	160	160	162	148
PaO ₂	105	-	-	-	385	-	-	-	391	95
PaCO ₂	28,1	-	-	-	47	-	-	-	47,7	30,6
SaO ₂	98	-	-	-	100	-	-	-	100	98
HCO ₃	18,1	-	-	-	26,5	-	-	-	25,9	21,5
BE	-6	-	-	-	1	-	-	-	1	-2
TCO ₂	19	-	-	-	28	-	-	-	27	22
pH	7,42	-	-	-	7,36	-	-	-	7,34	7,45
Na	143	-	-	-	145	-	-	-	143	145
K	3,5	-	-	-	3,2	-	-	-	3,4	3,4