

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

Sóstenes Arthur Reis Santo Pereira

Anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam

Patos/PB
2018

Sóstenes Arthur Reis Santos Pereira

Anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina Veterinária.

Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto

Patos/PB
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG

P429a Pereira, Sóstenes Arthur Reis Santos
 Anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam / Sóstenes
 Arthur Reis Santos Pereira. – Patos, 2018.
 62f.

 Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária) –
 Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia
 Rural, 2018.

 “Orientação: Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto”.

 Referências.

 1. Anestesia dissociativa. 2. Benzodiazepínico. 3. Cães. 4. Infusão
 contínua. 5. Leporino I. Título.

CDU 616-089.5:619

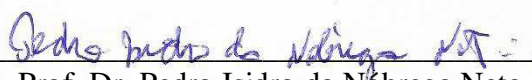
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

SÓSTENES ARTHUR REIS SANTOS PEREIRA
Mestrando

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina Veterinária.

APROVADO EM 22/02/2018

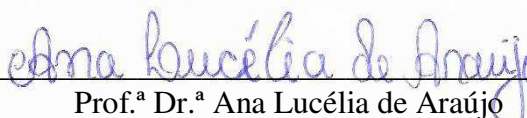
EXAMINADORES:



Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto
Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária/CSTR/UFCG
Presidente e Orientador



Prof. Dr. Antônio Fernando de Melo Vaz
Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária/CSTR/UFCG
Membro Interno



Prof.^a Dr.^a Ana Lucélia de Araújo
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia/IFPB - Souza-PB
Membro Externo

AGRADECIMENTOS

Entrega o teu caminho ao Senhor, confia nele, e ele o fará. Salmo 37:5.

Agradeço, primeiramente, a *Deus*, o autor da vida, por me guiar em todos os momentos e por renovar minha força e disposição para seguir em frente. Agradeço, imensamente, pela aprovação no doutorado em Medicina Veterinária, antes mesmo da defesa da minha dissertação de mestrado.

Ao meu pai, *Alban Reis*, e minha mãe, *Severina Marta*, pela vida, pelo exemplo de vida, pelo amor, por todo incentivo e por sempre acreditarem em mim. A minha irmã, *Camila Carla*, sangue do meu sangue, por fazer parte dessa família incrível. A vocês meu muito obrigado. Amo vocês!

Aos meus colegas, em especial a *Laysa* e a *Luanna*, por enfrentarmos todos os obstáculos juntos, um por um, sem deixar nenhum para trás, vocês fizeram meus dias melhores.

Ao meu orientador, *Prof. Pedro Isidro*, por todas as oportunidades oferecidas, pelos seis anos de orientação e ensinamento constante que foram essenciais para a conclusão de mais uma etapa em minha vida acadêmica e agradeço, de antemão, pelos próximos dois anos de orientação no doutorado em Medicina Veterinária. Muito obrigado pela confiança e por suportar minha inevitável procrastinação.

As equipes duas pelo empenho para conclusão dos experimentos. Muito obrigado!

À minha “velha” colega de pesquisa, *Fernanda Henrique*, por toda dedicação, paciência e orientação em todos os meus projetos de pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Campina Grande do *Campus* de Patos, Paraíba, por realizar mais um sonho.

Aos docentes e funcionários que sempre lutaram pelo bem do Hospital Veterinário, fazendo todo o possível para que este continuasse de portas abertas mesmo diante de todas as dificuldades encontradas. Vocês são os pilares desse Hospital.

E aos queridos “ANIMAIS”, pois vocês são a essência de tudo isso.

Muito OBRIGADO a todos!

*“Não é sobre chegar no topo do mundo e saber que venceu,
é sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu”.*

(Ana Vilela)

SUMÁRIO

	Páginas
RESUMO.....	6
ABSTRACT	7
LISTA DE TABELAS E QUADROS	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
LISTA DE SÍMBOLOS	11
1 INTRODUÇÃO GERAL	12
REFERÊNCIAS.....	15
2 CAPÍTULO I: ANESTESIA INTRAVENOSA CONTÍNUA COM TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM COELHOS.....	17
RESUMO.....	18
ABSTRACT	19
INTRODUÇÃO.....	19
MATERIAL E MÉTODOS	20
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS.....	26
3 CAPÍTULO II: ANESTESIA INTRAVENOSA CONTÍNUA COM TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM CADELAS	32
ABSTRACT	33
RESUMO.....	34
INTRODUÇÃO.....	35
MATERIAL E MÉTODOS	36
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	39
CONCLUSÕES.....	43
REFERÊNCIAS.....	43
4 CONCLUSÕES GERAIS	51
ANEXOS	52

RESUMO

Objetivou-se avaliar a qualidade da anestesia intravenosa contínua promovida pela associação tiletamina-zolazepam, em coelhos e cadelas pré-medicados com acepromazina. Foram utilizados seis coelhos e oito cadelas pesando em média $2,5 \pm 0,3$ e $13,7 \pm 1,9$ kg, respectivamente. Os animais foram pré-medicados com acepromazina (0,1 mg/kg, intramuscular) e, após 15 minutos, foi realizada indução intravenosa de 2 mg/kg em *bolus* da associação tiletamina-zolazepam, seguido de infusão intravenosa contínua destes fármacos na dose de 10 mg/kg/h (coelhos) e 2 mg/kg/h (cadelas), durante 60 minutos. Os parâmetros que foram mensurados em todos os animais, antes da pré-medicação (M-15), antes da indução (M0) e, aos 5, 10, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos após o início da infusão contínua (M5, M10, M20, M30, M40, M50 e M60) foram os seguintes: eletrocardiografia (ECG), frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), frequência respiratória (f) e temperatura corpórea (TC); nos coelhos, ainda foram realizadas mensurações 90 minutos após o início da infusão (M90). A hemogasometria arterial foi realizada nos momentos M-15, M0, M5, M30, M60 e M90, nos coelhos, e nos momentos M-15, M0, M30 e M60, nas cadelas. Para avaliação do grau de analgesia foi empregado um estimulador elétrico. Também se avaliou o miorrelaxamento e a qualidade da recuperação anestésica, classificando estes parâmetros em: excelente, bom e ruim. O tempo de recuperação anestésica foi registrado em minutos. Coelhos: A PAM diminuiu significativamente após M-15. A f diminuiu significativamente em M20, M30 e M50. Não ocorreu hipotermia. Não houve diferença significativa quanto aos parâmetros eletrocardiográficos, FC, PaCO_2 , HCO_3^- , TCO_2 , EB e analgesia. A PaO_2 e SaO_2 no M5 foram menores do que no M-15, com ocorrência de hipoxemia. O miorrelaxamento e a qualidade da recuperação anestésica foram considerados excelentes. O período de recuperação foi de $51,0 \pm 26,2$ e $69,3 \pm 19,3$ minutos. Cadelas: A FC aumentou significativamente no momento M10 em relação ao M-15, e nos momentos M5, M10, M40 e M50 em relação ao M0. A PAM diminuiu significativamente em M20 e M30 em comparação ao valor basal. A TC diminuiu significativamente em M50 em comparação ao M0, mas não foi observada hipotermia. A f apresentou uma redução significativa nos momentos M5, M10 e M20 em relação ao M-15, e em M5 e M10 em relação ao M0, sendo observada bradipneia durante os primeiros 20 minutos após a indução anestésica. Foram observadas diminuições significativas do intervalo PR nos momentos M10, M40 e M50, em relação ao M-15. A amplitude da onda R apresentou diminuição significativa em M20 em comparação ao M-15. Nos demais parâmetros da ECG não houve diferença significativa entre os momentos avaliados. Os parâmetros hemogasométricos e a analgesia não apresentaram alterações significativas. O miorrelaxamento e a qualidade da recuperação anestésica foram considerados excelentes. O período de recuperação foi de $15,1 \pm 7,7$ e $45,5 \pm 23,1$ minutos. A administração intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam em coelhos e cadelas pré-medicados com acepromazina promoveu miorrelaxamento intenso e recuperação anestésica excelente, contudo, em coelhos, produziu hipotensão, hipoxemia transitória e discreta analgesia, e, em cadelas, produziu depressão respiratória transitória e moderada analgesia.

Palavras-chave: anestesia dissociativa. benzodiazepínico. cães. infusão contínua. leporino.

ABSTRACT

The objective was to evaluate the quality of continuous intravenous anesthesia promoted by the tiletamine-zolazepam combination, in rabbits and bitches pre-medicated with acepromazine. Six rabbits and eight bitches weighing 2.5 ± 0.3 and 13.7 ± 1.9 kg, respectively, were used. The animals were premedicated with acepromazine (0.1 mg/kg) and, after 15 minutes, intravenous induction of 2 mg/kg *bolus* of the tiletamine-zolazepam combination, followed by continuous intravenous infusion of these drugs at a dose of 10 mg/kg/h (rabbits) and 2 mg/kg/h (bitches), for 60 minutes. The parameters that were measured in all animals, before pre-medication (M-15), before induction (M0) and at 5, 10, 20, 30, 40, 50 and 60 minutes after the continuous infusion (M5, M10, M20, M30, M40, M50 and M60) were as follows: electrocardiography (ECG), heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), respiratory rate (RR) and body temperature (BT), rabbits were still measured 90 minutes after infusion (M90). Arterial hemogasometry was performed at moments M-15, M0, M5, M30, M60 and M90 in rabbits, and at moments M-15, M0, M30 and M60 in bitches. An electrical stimulator was used to evaluate the degree of analgesia. We also evaluated the myorelaxation and the quality of the anesthetic recovery, classifying these parameters as: excellent, good and bad. The anesthetic recovery time was recorded in minutes. Rabbits: MAP decreased significantly after M-15. RR decreased significantly in M20, M30 and M50. Hypothermia did not occur. There was no significant difference regarding the electrocardiographic parameters, HR, PaCO₂, HCO₃⁻, TCO₂, EB and analgesia. PaO₂ and SaO₂ in M5 were lower than in M-15, but without occurrence of hypoxemia. The myorelaxation and the quality of the anesthetic recovery were considered excellent. The recovery period was 69.3 ± 19.3 minutes. Bitches: HR increased significantly at time M10 in relation to M-15, and at moments M5, M10, M40 and M50 in relation to M0. MAP decreased significantly in M20 and M30 compared to baseline. BT decreased significantly in M50 compared to M0, but no hypothermia was observed. RR showed a significant reduction at moments M5, M10 and M20 in relation to M-15, and in M5 and M10 in relation to M0, and bradypnoea was observed during the first 20 minutes after anesthetic induction. Significant decreases in the PR interval at moments M10, M40 and M50 were observed in relation to M-15. The R wave amplitude showed a significant decrease in M20 compared to M-15. In the other ECG parameters, there was no significant difference between the moments evaluated. Hemogasometric parameters and analgesia did not present significant alterations. The myorelaxation and the quality of the anesthetic recovery were considered excellent. The recovery period was 15.1 ± 7.7 and 45.5 ± 23.1 minutes. Continuous intravenous administration of tiletamine-zolazepam in rabbits and bitches premedicated with acepromazine promoted intense myorelaxation and excellent anesthetic recovery, however, in rabbits, it produced hypotension, transient hypoxemia and mild analgesia, and in bitches it produced transient respiratory depression and moderate analgesia.

Key-words: benzodiazepine. cleft. continuous infusion. dissociative anesthesia. dogs.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

CAPÍTULO I

Páginas

- Tabela 1** - Média \pm desvio padrão da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), da pressão arterial média (PAM), em milímetros de mercúrio (mmHg), e da temperatura corpórea (TC), em graus Célsius ($^{\circ}$ C), e mediana \pm desvio interquartílico da frequência respiratória (f), em movimentos por minuto (mpm), do miorelaxamento (Mio), em escores, e da intensidade de corrente necessária para eliciar resposta motora à eletroestimulação (REE), em miliampères (mA), de coelhos pré-medicados com acepromazina na dose de $0,1\text{mg kg}^{-1}$ e submetidos à anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam na dose de 10mg kg h^{-1}**29**
- Tabela 2** - Mediana \pm desvio interquartílico da duração e amplitude da onda P (Pms - milissegundos e PmV - milivolts), da duração do intervalo PR (PRms - milissegundos), da duração do complexo QRS (QRSms - milissegundos), da amplitude da onda R (RmV - milivolts) e do intervalo QT (QTms - milissegundos), de coelhos pré-medicados com acepromazina na dose de $0,1\text{mg kg}^{-1}$ e submetidos à anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam na dose de 10mg kg h^{-1}**30**
- Tabela 3** - Média \pm desvio padrão do potencial hidrogeniônico (pH), da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2), em milímetros de mercúrio (mmHg), e da pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO_2), em mmHg, e mediana \pm desvio interquartílico do bicarbonato (HCO_3^-), em milimol por litro (mmol L^{-1}), da saturação arterial de oxihemoglobina (SaO_2), em percentual (%), do dióxido de carbono plasmático total (TCO_2), em mmol L^{-1} , e do excesso de base (EB), em mmol L^{-1} , de coelhos pré-medicados com acepromazina na dose de $0,1\text{mg kg}^{-1}$ e submetidos à anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam na dose de 10mg kg h^{-1}**31**

CAPÍTULO II

Páginas

- Quadro 1.** Média \pm desvio padrão da pressão arterial média (PAM), em milímetros de mercúrio (mmHg), e mediana \pm desvio interquartílico da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), da temperatura corpórea (TC), em graus Célsius ($^{\circ}$ C), e da frequência respiratória (f), em movimentos por minuto (mpm), de cadelas pré-medicadas com acepromazina na dose de 0,1mg/kg por via IM e submetidas à anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam na dose de 2mg/kg/h.47
- Quadro 2.** Mediana \pm desvio interquartílico da duração da onda P (Pms - milissegundos) e média \pm desvio padrão da amplitude da onda P (PmV - milivolts), da duração do intervalo PR (PRms - milissegundos), da duração do complexo QRS (QRSms - milissegundos), da amplitude da onda R (RmV - milivolts) e do intervalo QT (QTms - milissegundos), de cadelas pré-medicadas com acepromazina na dose de 0,1mg/kg por via IM e submetidas à anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam na dose de 2mg/kg/h.48
- Quadro 3.** Mediana \pm desvio interquartílico do potencial hidrogeniônico (pH), da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂), em milímetros de mercúrio (mmHg), da pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), em mmHg, do bicarbonato (HCO₃⁻), em milimol por litro (mmol/L), da saturação arterial de oxihemoglobina (SaO₂), em percentual (%), e do dióxido de carbono plasmático total (TCO₂), em mmol/L, e média \pm desvio padrão do excesso de base (BE), em mmol/L, de cadelas pré-medicadas com acepromazina na dose de 0,1mg/kg por via IM e submetidas à anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam na dose de 2mg/kg/h.49
- Quadro 4.** Mediana \pm desvio interquartílico do miorrelaxamento (Mio), em escores, e da intensidade do estímulo elétrico (REE) necessário para provocar reação motora, em miliampères (mA), de cadelas pré-medicadas com acepromazina na dose de 0,1mg/kg por via IM e submetidas à anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam na dose de 2mg/kg/h.50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

bpm	Batimento por minuto
EB	Excesso de base
ECG	Eletrocardiografia
<i>f</i>	Frequência respiratória
FC	Frequência cardíaca
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GABA _A	Ácido gama-aminobutírico tipo A
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
min	Minuto
mio	Miorrelaxamento
MPA	Medicação pré-anestésica
mpm	Movimento por minuto
NMDA	N-metil-D-aspartato
PaCO ₂	Pressão parcial arterial de dióxido de carbono
PAM	Pressão arterial média
PaO ₂	Pressão parcial arterial de oxigênio
pH	Potencial hidrogeniônico
Pms	Duração da onda P em milissegundo
PmV	Amplitude da onda P em milivolts
PRms	Duração do intervalo PR em milissegundo
QRSms	Duração do complexo QRS em milissegundo
QTms	Duração do intervalo QT em milissegundo
REE	Resposta ao estímulo elétrico
RmV	Amplitude da onda R em milivolts
SaO ₂	Saturação arterial de oxihemoglobina
SNC	Sistema nervoso central
TC	Temperatura corpórea
TCO ₂	Dióxido de carbono plasmático total

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
+/-	Mais ou menos
<	Menor que
>	Maior que
≤	Menor igual que
≥	Maior igual que
°C	Grau Célsius
Ca ²⁺	Cálcio
cm	Centímetro
h	Hora
Hz	Hertz
kg	Quilograma
mA	Miliampères
mg kg h ⁻¹ ou mg/kg/h	Miligramma por quilograma por hora
mg kg ⁻¹ ou mg/kg	Miligramma por quilograma
mg mL ⁻¹ ou mg/mL	Miligramma por mililitro
Mg ²⁺	Magnésio
mL	Mililitro
mL kg h ⁻¹ ou mL/kg/h	Mililitro por quilograma por hora
mmHg	Milímetro de mercúrio
mmol L ⁻¹ ou mmol/L	Milimol por litro
ms	Milissegunndo
mV	Milivolts
Na ⁺	Sódio
O ₂	Oxigênio
UI mL ⁻¹ ou UI/mL	Unidade internacional por mililitro
μs	Microsegundo

1 INTRODUÇÃO GERAL

A conscientização do médico veterinário quanto ao bem estar animal, tanto na pesquisa como em casos clínico-cirúrgicos, tem suscitado o desenvolvimento de técnicas e a adoção de medidas terapêuticas diversificadas (LUNA, 2006).

Os anestésicos injetáveis, além de proporcionar planos anestésicos rápidos e eficientes, podem e devem ser utilizados como complemento na técnica de anestesia balanceada, onde não se utilizam apenas dois ou mais fármacos, mas também duas ou mais técnicas anestésicas, que possibilitem diminuir as doses dos anestésicos utilizados por outras vias. No entanto, a associação farmacológica não está isenta de produzir riscos para o paciente. A associação de vários fármacos pode introduzir uma variedade de reações e a escolha do protocolo adequado deve ser devidamente analisada (CORLETTTO, 2007).

Na anestesia e analgesia intravenosa contínua, as concentrações plasmáticas de determinados fármacos são mantidas na circulação sanguínea a partir da administração intravenosa de doses de infusão apropriadas que atendam a distribuição farmacológica em todos os tecidos, compensem os processos de metabolização e de eliminação e que possibilitem a manutenção adequada do plano anestésico e/ou analgésico (DUKE, 2013).

Dentre as anestésias intravenosas, a anestesia dissociativa é definida como um estado induzido por substâncias que produzem forte efeito cataléptico, amnésia profunda, nistagmo lento e hipertonia com movimentos musculares esqueléticos involuntários, podendo haver analgesia somática intensa de duração variável (BERRY, 2017).

Os mecanismos de ação dos fármacos dissociativos são pouco conhecidos. Apesar disso, atualmente, a interação mais estudada é com o receptor do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), o qual possui um canal iônico estreitamente envolvido no desenvolvimento de sensibilização central (QUIBELL et al., 2011). Os receptores inotrópicos NMDA são do tipo multimérico com canais iônicos regulados por ligantes e, estes canais, são completamente bloqueados pelo Mg^{2+} durante o período de repouso neuronal. A ativação dos receptores NMDA exige a ligação de glutamato no sítio receptor e de glicina e poliaminas nos sítios moduladores para produzir um potencial de ação com consequente liberação do Mg^{2+} e abertura dos canais NMDA. Entretanto, os fármacos dissociativos atuam como antagonistas seletivos dos receptores NMDA e se ligam no próprio canal iônico, imediatamente após liberação do Mg^{2+} , controlando o influxo de Ca^{2+} e Na^+ e proporcionando uma despolarização neuronal controlada, sem afetar o potencial pós-sináptico excitatório (RANG et al., 2011),

interrompendo principalmente a transmissão nervosa ascendente entre o tálamo e o sistema límbico (BERRY, 2017).

O cloridrato de cetamina e o cloridrato de tiletamina são os anestésicos dissociativos mais comumente usados em medicina veterinária, devido à simplicidade e facilidade de administração por todas as vias usuais e por suas múltiplas funções como agentes anestésicos e analgésicos (VALADÃO, 2014).

Isoladamente os agentes dissociativos não produzem anestesia cirúrgica e, por essa razão, é recomendada uma associação com outros fármacos. A tiletamina é o cloridrato de 2-(etilamino)-2-(2-tienil)-ciclo-hexano e está disponível apenas em associação com o zolazepam (CHEN; BOHNER, 1996). Este benzodiazepínico, assim como os demais, potencializa seletivamente os efeitos do neurotransmissor GABA (ácido γ -aminobutírico) nos receptores GABA_A do SNC, ligando-se com alta afinidade a um sítio modulador específico no receptor GABA_A, de modo que a ligação do GABA ao sítio receptor é facilitada e seu efeito agonista é realçado. Os receptores GABA_A, localizados pós e perissinápticamente, são responsáveis pelos efeitos inibitórios produzidos pelo GABA (RANG et al., 2011), dos quais destacam-se: ação anticonvulsivante e ansiolítica, amnésia, sedação, hipnose e miorelaxamento, com mínimos efeitos cardiorrespiratórios (LIN, 1993).

A associação do zolazepam a tiletamina tem como objetivo potencializar os efeitos da tiletamina, promover miorelaxamento de ação central e minimizar reações indesejáveis como convulsões (LIN, 1993). Essa associação produz anestesia em 2 a 3 minutos quando administrado por via intramuscular (VALADÃO, 2014) e em menos de um minuto por via intravenosa, em cadelas (PEREIRA, 2008).

Considerando ainda que pode haver comportamentos indesejáveis durante a recuperação da anestesia dissociativa, os tranquilizantes fenotiazínicos, como a acepromazina, são constantemente utilizados por promoverem recuperação mais suave e por apresentarem ação tranquilizante, simpatolítica, ansiolítica e antiespasmódica, propiciando uma ação antagônica às características indesejáveis da associação tiletamina-zolazepam (ALMEIDA et al., 2000; PEREIRA 2008; FANTONI; CORTOPASSI, 2014).

Com a escassez de informações das particularidades da técnica de infusão contínua de tiletamina-zolazepam na literatura veterinária, a presente dissertação, composta por dois capítulos, objetivou avaliar as funções cardiorrespiratórias, o miorelaxamento e a qualidade da recuperação anestésica promovida pela anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam. No capítulo I, o protocolo foi realizado em coelhos pré-medicados com acepromazina, na dose de 0,1 mg/kg, por via intramuscular e a anestesia foi induzida pela

associação tiletamina-zolazepam por via intravenosa, na dose de 2 mg/kg, seguida de manutenção intravenosa contínua da mesma associação, na dose de 10 mg/kg/h, durante um período de 60 minutos; e, no capítulo II, foi realizado o mesmo protocolo do capítulo I, em cadelas, substituindo-se apenas a dose de manutenção para 2 mg/kg/h.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, E. M. P.; NUNES, N.; FANTINATTI, P. A.; SANTOS, P. S. P.; BOLZAN, A. A.; REZENDE, M. L. Efeitos cardiorrespiratórios da associação de tiletamina/zolazepam em cães (*Canis familiaris*) pré-tratados ou não pela acepromazina. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 37, n. 3, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-95962000000300007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 12 dez. 2017. doi:10.1590/S1413-95962000000300007.
- BERRY, S. H. Anestésicos injetáveis. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones: anestesiologia e analgesia veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Roca, p. 891-829, 2017.
- CHEN, G.; BOHNER, B. The pharmacology of 2-(ethylamino)-2-(2-thienyl)-cyclohexanone-HCl (CI-634). **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 168, p. 171-179, 1969. Disponível em: <<http://jpet.aspetjournals.org/content/168/1/171.long>>. Acesso em: 22 dez. 2017.
- CORLETTI, F. Multimodal and balanced analgesia. **Veterinary Research Communications**, v. 31, p. 59-63, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17682848>>. Acesso em: 22 dez. 2017. doi:10.1007/s11259-007-0085-5.
- DUKE, T. Partial intravenous anesthesia in cats and dogs. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 54, n. 3, p. 276-282, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573635/>>. Acesso em: 22 dez. 2017.
- FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. Medicação pré-anestésica. In: _____. **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, p. 217-227, 2014.
- LIN, H. C.; THURMON, J. C.; BENSON, G. J.; TRANQUILLI, W. J. Telazol - a review of its pharmacology and use in veterinary medicina. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 16, p. 383-418, 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/8126757/>>. Acesso em: 20 dez. 2017. doi:10.1111/j.1365-2885.1993.tb00206.x.
- LUNA, S. P. L. Dor, analgesia e bem estar animal. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE CONCEITOS EM BEM-ESTAR ANIMAL, 1., 2006, Curitiba. **Anais...** Curitiba: UFPR, 2006.

PEREIRA T. **Infusão contínua de remifentanil em cadelas pré-medicadas com levomepromazina e anestesiadas com tiletamina-zolazepam.** Viçosa: UFV, 2008. 56 p. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2008. Disponível em: <<http://www.locus.ufv.br/handle/123456789/4963>>. Acesso em: 15 dez. 2017.

QUIBELL, R.; PROMMER, E. E.; MIHALYO, M.; TWYLCROSS, R.; WILCOCK, A. Ketamine. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 41, n. 3, p. 640-649, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419322>>. Acesso em: 12 dez. 2017. doi:10.1016/j.jpainsymman.2011.01.001.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale: farmacologia.** 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 448-460, 2011.

VALADÃO, C. A. A. Anestesia dissociativa. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos.** 2 ed. São Paulo: Roca, p. 237-245, 2014.

2 CAPÍTULO I: ANESTESIA INTRAVENOSA CONTÍNUA COM TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM COELHOS

Manuscrito submetido à Revista Ciência Rural
(ISSN: 1678-4596) Santa Maria/RS, Qualis B1.

Anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam em coelhos
Continuous intravenous anesthesia with tiletamine-zolazepam in rabbits

**Sóstenes Arthur Reis Santos Pereira^{I*}, Fernanda Vieira Henrique^I, Évylla Layssa
Gonçalves Andrade^I, Hênio Dorgival Lima Alves^I, Antônio Fernando de Melo Vaz^I,
Almir Pereira de Souza^I, Pedro Isidro da Nóbrega Neto^I**

RESUMO

Objetivou-se avaliar a qualidade e a recuperação da anestesia promovida pela associação tiletamina-zolazepam administrada por via intravenosa contínua, em coelhos pré-medicados com acepromazina. Seis coelhos receberam administração intramuscular de acepromazina ($0,1\text{mg kg}^{-1}$) e, 15 minutos (min) depois, a anestesia foi induzida com a associação tiletamina-zolazepam (2mg kg^{-1}) e mantida pela infusão contínua desta na dose de 10mg kg h^{-1} , durante 60 min. Os parâmetros avaliados, imediatamente antes da administração da acepromazina (M-15), imediatamente antes da indução anestésica (M0) e, aos 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 e 90 min após o início da infusão contínua (M5, M10, M20, M30, M40, M50, M60 e M90), foram os seguintes: frequência cardíaca (FC), eletrocardiografia (ECG), pressão arterial média (PAM), frequência respiratória (f), temperatura corpórea (TC), hemogasometria arterial, miorrelaxamento, analgesia e duração e qualidade da recuperação anestésica. A PAM diminuiu significativamente após M-15, até o final do período experimental. A f diminuiu significativamente em M20, M30 e M50. Não ocorreu hipotermia. Não houve diferença significativa quanto aos parâmetros eletrocardiográficos avaliados, FC, PaCO_2 , HCO_3^- , TCO_2 , EB e analgesia. A PaO_2 e SaO_2 no M5 foram menores do que no M-15, com ocorrência de hipoxemia. O miorrelaxamento e a qualidade da recuperação anestésica foram considerados excelentes. O período de recuperação foi de $51,0 \pm 26,2$ e $69,3 \pm 19,3$ min. A administração intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam promoveu miorrelaxamento intenso, recuperação anestésica excelente, hipotensão e hipoxemia transitória e discreta analgesia, em coelhos pré-tratados com acepromazina.

Palavras chave: anestesia dissociativa, benzodiazepínico, infusão contínua, leporino.

^{I*}Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, PB, Brasil. E-mail: sostenesarthur@bol.com.br.
Autor para correspondência.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the quality and recovery of the anesthesia promoted by the tiletamine-zolazepam combination administered continuously intravenously in rabbits premedicated with acepromazine. Six rabbits received intramuscular administration of acepromazine (0.1mg kg^{-1}) and 15 minutes (min) later were anesthetized with tiletamine-zolazepam combination, at a dose bolus of 2mg kg^{-1} , followed by continuous infusion of 10mg kg h^{-1} for 60 min. Heart rate (HR), electrocardiogram (ECG), mean arterial pressure (MAP), respiratory rate (RR), body temperature (BT), arterial hemogasometry, myorelaxation and analgesia were evaluated immediately before the administration of acepromazine (M-15), immediately prior to anesthetic induction (M0) and at 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 and 90 min after starting continuous infusion (M5, M10, M20, M30, M40, M50, M60 and M90). Anesthetic recovery duration and quality were also evaluated. MAP decreased significantly after M-15 until the end of the experimental period. RR decreased significantly at M20, M30 and M50. Hypothermia did not occurred. There was no significant difference between moments in the electrocardiographic parameters, HR, PaCO_2 , HCO_3^- , TCO_2 , EB and analgesia. PaO_2 and SaO_2 at M5 were statistically lower than in M-15, but hypoxemia did not occurred. Myorelaxation and anesthetic recovery quality were considered excellent. Anesthetic recovery duration was $51,0\pm 26,2$ e $69,3\pm 19,3$ min. Continuous intravenous administration of tiletamine-zolazepam promotes intense myorelaxation, excellent anesthetic recovery, transient hypotension and hypoxemia, and mild analgesia in rabbits pretreated with acepromazine

Key words: benzodiazepine, continuous infusion, dissociative anesthesia, leporine.

INTRODUÇÃO

A anestesia dissociativa é um estado induzido por fármacos que interrompem a transmissão nervosa ascendente, sendo caracterizada por forte efeito cataléptico, amnésia profunda, nistagmo lento e hipertonia com movimentos musculares esqueléticos involuntários, podendo haver analgesia somática intensa e de duração variável. Com o intuito de diminuir a hipertonia muscular, recomenda-se a associação com fármacos miorelaxantes (BERRY, 2017).

Os agentes dissociativos, em particular a cetamina e a tiletamina, são utilizados principalmente pelas vias intramuscular e intravenosa. Além do uso para indução e manutenção da anestesia, estes anestésicos podem ser empregados como coadjuvantes da anestesia geral, administrados em *bolus* ou por infusão contínua, para aumentar a profundidade anestésica ou analgésica. A tiletamina é o cloridrato de 2-(etilamino)-2-(2-

tienil)-ciclo-hexano, disponível comercialmente em associação com o benzodiazepínico zolazepam (VALADÃO, 2011).

Os fármacos fenotiazínicos, tais como a acepromazina, por apresentarem ação tranquilizante, simpatolítica, ansiolítica e antiespasmódica, promovem uma ação antagônica a associação tiletamina-zolazepam, tornando a recuperação anestésica mais tranquila (ALMEIDA et al., 2000).

Objetivou-se com o presente estudo avaliar as alterações cardiorrespiratórias, bem como o miorelaxamento e a duração e qualidade da recuperação anestésica, promovidas pela administração da associação tiletamina-zolazepam por via intravenosa contínua, em coelhos pré-medicados com acepromazina.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados seis coelhos, quatro fêmeas e dois machos, sem raça definida, hípidos, pesando $2,5 \pm 0,3$ kg, obtidos junto a um criador, o qual autorizou a participação dos animais na pesquisa assinando um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A higidez foi comprovada com base no exame clínico completo e em exames laboratoriais (hemograma e albumina, proteínas totais, globulinas, ureia, creatinina, alanina transaminase e fosfatase alcalina). Os animais foram mantidos em gaiolas individuais por 15 dias, para adaptação ao local, recebendo água, feno e ração comercial^a para leporídeos *ad libitum*, em ambiente com temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, umidade relativa do ar de 50 a 60%, com exaustão contínua do ar e ciclo claro/escuro 12:12 horas (claro: 7:00 às 19:00h). Ao chegarem ao local do experimento os coelhos foram desverminados com albendazol^b na dose de 15mg kg^{-1} , por via oral.

Por apresentarem alta taxa metabólica e baixo risco de vômito (LONGLY, 2008), os coelhos não foram submetidos a jejum pré-anestésico. Na manhã do experimento, realizaram-se tricotomia e antissepsia da região correspondente à veia e artéria auriculares direita e esquerda, para cateterização e acesso venoso e arterial, respectivamente, a partir da introdução de dois cateteres 24G^c. A medicação pré-anestésica (MPA) foi realizada com acepromazina^d, $0,1\text{mg kg}^{-1}$, por via intramuscular (IM) e, após 15 min, a anestesia foi induzida administrando-se a associação tiletamina-zolazepam^e, na dose de 2mg kg^{-1} , pela via intravenosa (IV), seguida da administração IV contínua da mesma, na dose de 10mg kg^{-1} , durante um período de 60 min. A solução de tiletamina-zolazepam foi diluída com solução salina a 0,9%^f para a concentração de 2mg mL^{-1} e a infusão foi realizada por uma bomba de infusão peristáltica linear^g programada para 5mL kg^{-1} . Os animais foram mantidos em decúbito lateral direito

sobre um colchão térmico durante toda a anestesia, respirando espontaneamente ar ambiente sem intubação endotraqueal.

Foram considerados os seguintes momentos experimentais: imediatamente antes da administração da acepromazina (M-15); imediatamente antes da indução anestésica (M0); e cinco, 10, 20, 30, 40, 50, 60 e 90 min após o início da infusão contínua (M5, M10, M20, M30, M40, M50, M60 e M90). Foram mensurados: frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), calculando-se a duração do intervalo entre duas ondas R, em milissegundos, através de eletrocardiógrafo computadorizado^h; eletrocardiograma (ECG), registrada na derivação DII em milissegundos (ms) ou milivolts (mV), os valores referentes à duração (Pms) e amplitude (PmV) da onda P, duração do complexo QRS (QRSms), amplitude da onda R (RmV), duração dos intervalos entre as ondas Q e T (QTms) e entre as ondas P e R (PRms); pressão arterial média (PAM), em milímetros de mercúrio (mmHg), mediante cateterização da artéria auricular esquerda, a qual foi conectada a um esfigmomanômetro aneroide através de um sistema canular preenchido com solução salina heparinizada, na concentração de 10UI mL⁻¹, mantendo a interface ar-solução à altura do manúbrio esternal; frequência respiratória (*f*), em movimentos por minuto (mpm), obtida por meio da inspeção dos movimentos respiratórios; temperatura corpórea (TC), em grau Celsius (°C), obtida pela introdução do sensor de temperatura do monitor multiparamétrico no reto; e hemogasometria arterial, registrando-se o potencial hidrogeniônico (pH), a pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂), em mmHg, a pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), em mmHg, a saturação arterial de oxihemoglobina (SaO₂), em porcentagem (%), o dióxido de carbono plasmático total (TCO₂), em milimol por litro (mmol L⁻¹), o excesso de base (EB), em mmol L⁻¹, e o bicarbonato (HCO₃⁻), em mmol L⁻¹, mediante coleta de 0,3mL de sangue arterial da artéria auricular com seringa contendo heparina seca equilibrada eletroliticamenteⁱ e mensuração imediata no analisador automático de gases^j. Os valores dos gases foram corrigidos para a temperatura corporal, anotada no momento da colheita da amostra.

O miorrelaxamento foi avaliado a partir do grau de rigidez extensora, resistência dos membros à manipulação e pelo tônus muscular, classificando-se este parâmetro em: excelente (score 2), quando se evidenciava total flacidez muscular; bom (score 1), quando havia moderada manutenção do tônus muscular com tremores; e ruim (score 0), caso o animal apresentasse tremores e rigidez, estado de catalepsia ou movimentação intensa.

Para a avaliação do grau de analgesia foi utilizada metodologia adaptada de Figueiró et al. (2016) empregando-se um estimulador elétrico^k conectado a um par de agulhas de aço inoxidável distanciadas entre si por 3 cm e inseridas subcutaneamente na base ventral da

cauda. Cada estímulo (30 Hz, 400 μ s) foi aplicado aumentando-se a corrente constante (em mA) até que uma resposta positiva fosse observada. Qualquer movimento de cabeça ou membros, ocorrido durante a estimulação, foi considerada como resposta positiva. Três observadores avaliaram a resposta por observação visual direta. Em caso de desacordo entre os três observadores, a resposta foi descartada e o estímulo repetido. A pesquisa da analgesia foi realizada apenas a partir do início da infusão contínua de tiletamina-zolazepam até o final do período experimental (de M5 a M90).

A recuperação anestésica foi avaliada em escores: excelente (escore 2), quando o animal repousava tranquilamente; boa (escore 1), quando apresentava moderada excitação; ou ruim (escore 0), quando apresentava agitação, tremores e/ou mioclonias. O período de recuperação anestésica foi registrado em minutos, compreendendo o tempo decorrido entre o término da infusão contínua e o posicionamento em decúbito esternal e o início da deambulação espontânea. A manifestação de reações indesejáveis foi registrada.

A análise estatística dos dados foi realizada pelo programa BioEstat 5.0 ao nível de 5% de significância ($p < 0,05$). Utilizou-se a análise de variância para amostras repetidas seguida pelo teste de Tukey (distribuição paramétrica) ou o teste de Friedman (distribuição não-paramétrica) para verificar a variação entre os momentos experimentais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na frequência cardíaca não foram observadas diferenças significativas entre momentos (Tabela 1) e todas as médias mantiveram-se dentro dos limites fisiológicos para espécie (FLECKNELL & TOMAS, 2017), demonstrando que, apesar de a tiletamina apresentar efeito simpatomimético característico dos anestésicos dissociativos (BERRY, 2017), nesse estudo os fármacos anestésicos utilizados não interferiram em tal parâmetro.

A PAM diminuiu significativamente a partir da MPA até o final do período experimental, em comparação ao valor médio no M-15, havendo hipotensão arterial (SUCKOW & DOUGLAS, 1996), a qual provavelmente se deve ao uso da acepromazina, que apresenta efeito bloqueador α_1 , resultando em diminuição da resistência vascular periférica e consequente diminuição da pressão arterial com hipotensão (FANTONI & CORTOPASSI, 2014). Mesmo que a tiletamina injetada isoladamente por via IV produza ação simpatomimética e aumento da FC, quando associada ao zolazepam pode induzir taquicardia e diminuição da pressão arterial (LIN et al., 1993). Nesse estudo, pode ter ocorrido potencialização do efeito hipotensor da acepromazina associada à tiletamina-zolazepam, que se manteve por até 30 min após o término da infusão.

Quanto à f ocorreu uma diminuição significativa em M20, M30 e M50, em comparação ao M-15, possivelmente decorrente da taquipneia observada neste momento, acarretada pelo estresse da manipulação pré-anestésica (LIMA et al., 2014). No entanto, após o início da anestesia as médias permaneceram dentro dos limites fisiológicos para coelhos, entre 40 e 60mpm (FLECKNELL & TOMAS, 2017), demonstrando que o protocolo anestésico não influenciou este parâmetro.

A TC apresentou uma diminuição significativa a partir da indução anestésica até o final do período experimental em comparação ao M-15, todavia, manteve-se dentro dos limites fisiológicos para a espécie, que são de 38,0 a 39,0°C (FLECKNELL & TOMAS, 2017). O aquecimento dos animais durante o período experimental visou minimizar a perda de temperatura, tendo em vista que os coelhos apresentam pré-disposição à hipotermia durante procedimentos anestésicos, sofrendo grande interferência da temperatura ambiente que, neste estudo, foi mantida em 24°C (FLECKNELL & TOMAS, 2017). Nessas condições, o protocolo experimental não ocasionou hipotermia nos animais.

Não houve diferença significativa entre momentos quanto aos parâmetros eletrocardiográficos avaliados (Tabela 2).

A onda P, que representa a despolarização atrial (Pms e PmV), apresentou duração dentro dos valores de referência para coelhos (10 a 50ms) (LORD et al., 2010). Já em relação à amplitude, foram observados valores médios maiores que os relatados para a espécie (0,04 a 0,12mV) (LORD et al., 2010) a partir dos primeiros 10 min após o início da infusão até o final desta. O aumento na PmV demonstra que o protocolo utilizado interferiu na intensidade do impulso elétrico atrial, provavelmente aumentando a contratilidade cardíaca em resposta à hipotensão, conforme citado por Lin et al., (1993). O intervalo PR (PRms) apresentou médias coerentes com a literatura para a espécie (40 a 80ms) (LORD et al., 2010), o que denota que o protocolo anestésico empregado não influenciou no tempo de condução elétrica do nodo atrioventricular. A duração do complexo QRS, que representa a despolarização ventricular, manteve-se dentro dos limites normais para a espécie, que variam de 20 a 60ms (LORD et al., 2010). Já a amplitude da onda R apresentou valores acima da média relatada para coelhos, que é de 0,03 a 0,39mV (LORD et al., 2010), nos momentos M0, M50, M60 e M90. Provavelmente, na tentativa de aumentar o débito cardíaco, em resposta à hipotensão arterial, ocorreu um aumento da intensidade da despolarização ventricular. Os valores médios do segmento QT (QTms) permaneceram dentro dos valores de referência para leporinos (80 e 160ms) (LORD et al., 2010), demonstrando que os fármacos anestésicos utilizados não interferiram na duração da sístole ventricular.

Os valores normais de PaO_2 e SaO_2 para coelhos em respiração espontânea com ar ambiente variam entre 75 e 101mmHg e $>92\%$, respectivamente (ARDIACA et al., 2013). No presente experimento, os valores da PaO_2 e da SaO_2 no M5 estavam abaixo dos níveis fisiológicos e foram significativamente menores do que no M-15 (Tabela 3). Possivelmente, em virtude da indução e início da infusão de tiletamina-zolazepam que gerou uma diminuição abrupta da f e consequente redução da oxigenação arterial. A hipoxemia pode estar presente em pacientes com f normal, na presença de depressão do SNC, que leva à instalação de hipoxemia caracterizada pela redução da PaO_2 com valores normais ou reduzidos da PaCO_2 (PÁDUA et al., 2003).

Considerando-se que ocorre hipoxemia quando a PaO_2 é menor que 80mmHg e a SaO_2 menor que 90% (PÁDUA et al., 2003), pode-se afirmar que o protocolo anestésico empregado promoveu esta alteração no início da infusão dos fármacos. Assim, para uma melhor oxigenação indica-se o fornecimento de O_2 em frações maiores que 21%, como foi observado em outros experimentos, nos quais os valores de PaO_2 situaram-se entre 100 e 137mmHg com O_2 a 40% (EGI et al., 2007); 160 e 217mmHg com O_2 a 80% (PIVA et al., 2000); e 228 e 304mmHg com O_2 a 100% (HAWKINS & PASCOE, 2012).

Na análise das demais variáveis hemogasométricas (Tabela 3) constatou-se que os valores de PaCO_2 , HCO_3^- , TCO_2 e EB não variaram significativamente ao longo do período experimental. A utilização da tiletamina causa ritmo respiratório irregular com tendência a pausas breves, tendo como consequência o aumento da PaCO_2 e diminuição do pH sanguíneo, de maneira mais acentuada durante os primeiros cinco min de anestesia, caracterizando uma acidose respiratória (VALADÃO, 2011). No presente experimento, os valores de PaCO_2 permaneceram dentro da normalidade para a espécie, entre 29 e 37mmHg (ARDIACA et al., 2013). No entanto, ocorreu redução significativa do pH nos momentos M30, M60 e M90, em relação ao M0, inclusive com valores inferiores aos de referência para a espécie, que são de 7,35 a 7,50 (ARDIACA et al., 2013), em M30 e M60. Esta discreta acidose coincidiu com os momentos em que a PaCO_2 estava no limite superior de normalidade e onde o EB apresentou as menores médias. No entanto, não há evidências de acidose metabólica no presente experimento, visto que os valores médios de HCO_3^- permaneceram dentro da média para a espécie (17,5 a 27,6mmol L⁻¹), assim como o TCO_2 (18 a 29mmol L⁻¹) e o EB (-7 a 5mmol L⁻¹) (ARDIACA et al., 2013) que são calculados a partir dos valores de HCO_3^- .

Não houve diferença significativa entre momentos quanto aos escores de miolorrelaxamento (Tabela 1), evidenciando-se total flacidez muscular durante todo o período de infusão contínua. Em M5 66,6% dos animais apresentaram miolorrelaxamento excelente,

16,6% bom e 16,6% ruim; entre M10 e M60 83,3% apresentaram miorelaxamento excelente e 16,6% bom; e em M90, 30 min após o final da infusão, em 50% dos coelhos o relaxamento muscular foi classificado como bom e em 50% como ruim. O miorelaxamento observado se deve ao zolazepam, fármaco benzodiazepínico que apresenta efeito miorelaxante central, e à potencialização de tal efeito promovida pela acepromazina (FANTONI & CORTOPASSI, 2014).

Não ocorreu diferença significativa na intensidade de miliamperagem necessária para produzir uma resposta ao estímulo elétrico (Tabela 1). A estimulação elétrica em cães e coelhos é uma alternativa à estimulação nociceptiva supra-máxima mecânica de pinçamento, e tem como vantagem não causar lesões na região correspondente à aplicação do estímulo nociceptivo (VALVERDE et al., 2003). Segundo Figueiró et al. (2016) intensidades de corrente $\geq 30\text{mA}$ são consideradas como estimulação nociceptiva supra-máxima. Sendo assim, o protocolo utilizado no presente estudo não produziu analgesia suficiente para bloquear a resposta ao estímulo nociceptivo supra-máximo em coelhos. Ademais, para obtenção de uma analgesia satisfatória indica-se a associação de fármacos analgésicos e/ou bloqueios locais ao presente protocolo.

A qualidade da recuperação anestésica foi classificada como excelente, não sendo observadas quaisquer alterações durante esse período. O período de recuperação anestésica foi de $51,0 \pm 26,2$ min para o posicionamento em decúbito esternal e $69,3 \pm 19,3$ min para o retorno da deambulação. Dupras et al. (2001) observaram posicionamento esternal $67,7 \pm 9,9$ min após a administração intramuscular de tiletamina-zolazepam (20mg kg^{-1}), tempo que foi aumentado para $109,4 \pm 4,2$ min com a adição de xilazina (3mg kg^{-1} , IM) ao protocolo, em coelhos. Aparentemente a forma de administração empregada no presente experimento reduziu o tempo de recuperação anestésica, possivelmente porque a dose total de tiletamina-zolazepam empregada em uma hora de anestesia (10mg kg^{-1}) foi menor que a usualmente empregada pela via intramuscular (em *bolus*), em coelhos.

CONCLUSÃO

Concluiu-se que a administração da associação tiletamina-zolazepam por via intravenosa contínua, em coelhos pré-medicados com acepromazina, promoveu miorelaxamento intenso, recuperação anestésica excelente, hipotensão arterial e hipoxemia transitórias e discreta analgesia.

FONTES DE AQUISIÇÃO

- ^a Rações Algomix, Algomix.
^b Magzole 5%, Leivas Leite S/A Indústrias Químicas e Biológicas.
^c Cateter Nipro 22G, Nipro Medical Ltda.
^d Apromazin 0,2%, Syntec do Brasil Ltda.
^e Telazol®, Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda.
^f Solução de NaCl 0,9%, Isofarma Industrial Farmacêutica Ltda.
^g ST1000 SET, Samtronic Indústria e Comércio Ltda..
^h DL1000 Touch screen Vet, Delta Life Tecnologia a Serviço da Vida Ltda..
ⁱ Seringa PICO50, Radiometer Brasil Ltda.
^j AGS 22, Cmos Drake do Nordeste Ltda.
^k TENS MT-10 - Medcir | Medical Cirúrgica Ltda.

COMITÊ DE ÉTICA E BIOSSEGURANÇA

A metodologia foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) institucional, sob o protocolo nº 100-2017.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, E.M.P. et al. Efeitos cardiorrespiratórios da associação de tiletamina/zolazepam em cães (*Canis familiaris*) pré-tratados ou não pela acepromazina. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.37, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-95962000000300007 &lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 12 dez. 2017. doi: 10.1590/S1413-95962000000300007.
- ARDIACA, M. et al. Point-of-care blood gas and electrolyte analysis in rabbits. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, v.16, p.175-195, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347543>>. Acesso em: 22 dez. 2017. doi: 10.1016/j.cvex.2012.10.005.
- BERRY, S.H. Anestésicos injetáveis. In: GRIMM, K.A. et al. **Lumb & Jones: anestesiologia e analgesia veterinária**. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p.891-829.
- DUPRAS, J. et al. Anesthésie du lapin de Nouvelle-Zélande utilisant les combinaisons tilétamine-zolazépam et kétamine-midazolam avec ou sans xylazine. **Canadian Veterinary Journal**, v.46, p.455-460, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1476541/>>. Acesso em: 20 dez. 2017.
- EGI, A. et al. Systolic arterial pressure variability reflects circulating blood volume alterations in hemorrhagic shock in rabbits. **Shock**, v.7, p.1-8, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17621261>>. Acesso em: 20 dez. 2017. doi: 10.1097/shk.0b013e318054dfe3.
- FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Medicação pré-anestésica. In: _____. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2014. p.217-227.

- FIGUEIRÓ, M.R. et al. Isoflurane MAC determination in dogs using three intensities of constant-current electrical stimulation. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.43, p.464-471, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27531057>>. Acesso em: 17 dez. 2017. doi: 10.1111/vaa.12341.
- FLECKNELL, P.A.; TOMAS, A.A. Anestesia e analgesia comparada em animais de laboratório. In: GRIMM, K.A. et al. **Lumb & Jones: anesthesiologia e analgesia veterinária**. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p.2197-2229.
- HAWKINS, M.G.; PASCOE, P.J. Anesthesia, analgesia, and sedation of small mammals. In: QUESENBERRY, K.E. et al. **Ferrets, rabbits, and rodents - clinical medicine and surgery**. Saint Louis: Elsevier, 2012. p.429-451.
- LIMA, D.A.S.D. et al. Estudo comparativo da associação de cetamina à dexmedetomidina, medetomidina ou xilazina em coelhos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.36, p.35-41, 2014. Disponível em: <http://www.rbmv.com.br/pdf_artigos/24-09-2014_15-51RBMV008.pdf>. Acesso em: 12 dez. 2017.
- LIN, C.H. et al. Review: telazol - a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.16, p.383-418, 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/8126757/>>. Acesso em: 20 dez. 2017. doi: 10.1111/j.1365-2885.1993.tb00206.x.
- LONGLEY, L. Rodent anaesthesia. In: _____. **Anesthesia of exotic pets**. Filadélfia: Saunders, 2008. p.59-80.
- LORD, B. et al. Electrocardiography of the normal domestic pet rabbit. **Veterinary Record**, v.167, p.961-965, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21262711>>. Acesso em: 22 dez. 2017. doi: 10.1136/vr.c3212.
- PÁDUA, A.I et al. Insuficiência respiratória. **Medicina**, v.36, p.205-213, 2003. Disponível em: <<http://www.journals.usp.br/rmrp/article/view/549/549>>. Acesso em: 22 dez. 2017. doi: 10.1136/vr.c3212.
- PIVA, J. et al. Ventilación de alta frecuencia por oscilación comparada a la ventilación mecánica convencional asociada a reposición de surfactante en conejos. **Jornal de Pediatria**, v.76, p.349-356, 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v73n2/brasil-piva.pdf>>. Acesso em: 20 dez. 2017.
- SUCKOW, M.A.; DOUGLAS, F.A. The laboratory rabbit. Important biological features. In: SUCKOW, M.A. **Veterinary care**. Flórida: Boca Raton, 1996. p.1-8.
- VALADÃO, C.A.A. Anestesia dissociativa. In: MASSONE, F. **Anesthesiologia veterinária - farmacologia e técnicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p.73-84.

VALVERDE, A. et al. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. **American Journal of Veterinary Research**, v.64, p.957-962, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12926585>>. Acesso: 30 nov. 2017. doi: 10.2460/ajvr.2003.64.957.

Tabela 1 - Média \pm desvio padrão da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), da pressão arterial média (PAM), em milímetros de mercúrio (mmHg), e da temperatura corpórea (TC), em graus Célsius ($^{\circ}$ C), e mediana \pm desvio interquartilico da frequência respiratória (f), em movimentos por minuto (mpm), do miorelaxamento (Mio), em escores, e da intensidade de corrente necessária para elicitare resposta motora à eletroestimulação (REE), em miliampères (mA), de coelhos pré-medicados com acepromazina na dose de $0,1\text{mg kg}^{-1}$ e submetidos à anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam na dose de 10mg kg h^{-1} .

Momentos	Parâmetros					
	FC	PAM	TC	f	Mio	REE
M-15	269,8 ^a \pm 35,4	84,0 ^a \pm 5,5	39,4 ^a \pm 0,3	141,0 ^a \pm 23,0	-	-
M0	257,0 ^a \pm 32,3	63,0 ^b \pm 15,9	39,0 ^{ab} \pm 0,3	113,0 ^{ab} \pm 30,5	-	-
M5	276,3 ^a \pm 35,1	60,2 ^b \pm 23,1	38,5 ^b \pm 0,7	60,0 ^{ab} \pm 32,5	2,0 ^a \pm 0,7	10,0 ^a \pm 0,0
M10	266,8 ^a \pm 33,1	59,5 ^b \pm 14,0	38,4 ^b \pm 0,6	56,0 ^{ab} \pm 35,8	2,0 ^a \pm 0,0	10,8 ^a \pm 2,0
M20	261,3 ^a \pm 30,3	58,3 ^b \pm 13,4	38,2 ^b \pm 0,7	55,0 ^b \pm 29,0	2,0 ^a \pm 0,0	11,7 ^a \pm 2,6
M30	254,7 ^a \pm 37,6	55,3 ^b \pm 10,8	38,2 ^b \pm 0,8	53,0 ^b \pm 8,0	2,0 ^a \pm 0,0	14,2 ^a \pm 3,8
M40	262,7 ^a \pm 47,8	56,7 ^b \pm 10,0	38,3 ^b \pm 0,9	60,0 ^{ab} \pm 11,0	2,0 ^a \pm 0,0	12,5 ^a \pm 2,7
M50	255,5 ^a \pm 38,7	56,8 ^b \pm 10,3	38,2 ^b \pm 0,9	53,0 ^b \pm 9,5	2,0 ^a \pm 0,0	11,7 ^a \pm 2,6
M60	253,8 ^a \pm 48,2	61,7 ^b \pm 10,5	38,2 ^b \pm 1,1	55,0 ^{ab} \pm 3,5	2,0 ^a \pm 0,0	11,7 ^a \pm 2,6
M90	241,8 ^a \pm 32,3	57,2 ^b \pm 8,0	38,5 ^b \pm 1,4	56,5 ^{ab} \pm 18,3	0,5 ^a \pm 1,0	6,7 ^a \pm 5,2

Médias seguidas de letras diferentes na coluna diferem entre momentos, de acordo com o Teste de Tukey ou de Friedman ($p < 0,05$).

Valores de referência: FC (135,0 - 325,0bpm); PAM (80,0 - 116,0mmHg); TC (38,0 - 39,0 $^{\circ}$ C); f (39,0 - 55,0mpm). Fonte: Flecknell e Tomas (2017) e Suckow e Douglas (1996).

Tabela 2 - Mediana \pm desvio interquartílico da duração e amplitude da onda P (Pms - milissegundos e PmV - milivolts), da duração do intervalo PR (PRms - milissegundos), da duração do complexo QRS (QRSms - milissegundos), da amplitude da onda R (RmV - milivolts) e do intervalo QT (QTms - milissegundos), de coelhos pré-medicados com acepromazina na dose de 0,1mg kg⁻¹ e submetidos à anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam na dose de 10mg kg h⁻¹.

Momentos	Parâmetros					
	Pms	PmV	PRms	QRSms	RmV	QTms
M-15	34 ^a ±4	0,10 ^a ±0,02	48 ^a ±3	36 ^a ±3	0,34 ^a ±0,27	120 ^a ±41
M0	38 ^a ±10	0,12 ^a ±0,02	52 ^a ±12	36 ^a ±0	0,45 ^a ±0,26	128 ^a ±40
M5	38 ^a ±10	0,12 ^a ±0,03	50 ^a ±16	36 ^a ±0	0,25 ^a ±0,17	120 ^a ±35
M10	40 ^a ±6	0,16 ^a ±0,07	54 ^a ±16	38 ^a ±4	0,28 ^a ±0,22	130 ^a ±39
M20	38 ^a ±4	0,13 ^a ±0,04	56 ^a ±3	36 ^a ±0	0,29 ^a ±0,23	128 ^a ±55
M30	42 ^a ±7	0,13 ^a ±0,08	54 ^a ±4	36 ^a ±0	0,29 ^a ±0,24	136 ^a ±63
M40	38 ^a ±4	0,15 ^a ±0,09	56 ^a ±9	36 ^a ±0	0,29 ^a ±0,20	126 ^a ±38
M50	36 ^a ±3	0,13 ^a ±0,07	58 ^a ±10	36 ^a ±0	0,42 ^a ±0,25	114 ^a ±28
M60	40 ^a ±6	0,16 ^a ±0,09	60 ^a ±15	38 ^a ±4	0,47 ^a ±0,16	116 ^a ±12
M90	36 ^a ±3	0,11 ^a ±0,02	54 ^a ±7	38 ^a ±4	0,40 ^a ±0,12	118 ^a ±13

Médias seguidas de letras diferentes na coluna diferem entre momentos, de acordo com o Teste de Friedman ($p < 0,05$).

Valores de referência: Pms (10 - 50ms); PmV (0,04 - 0,12mV); PRms (40 - 80ms); QRSms (20 - 60ms); RmV (0,03 - 0,39mV); QTms (80 - 160ms). Fonte: Lord et al. (2010).

Tabela 3 - Média \pm desvio padrão do potencial hidrogeniônico (pH), da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂), em milímetros de mercúrio (mmHg), e da pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), em mmHg, e mediana \pm desvio interquartilico do bicarbonato (HCO₃⁻), em milimol por litro (mmol L⁻¹), da saturação arterial de oxihemoglobina (SaO₂), em percentual (%), do dióxido de carbono plasmático total (TCO₂), em mmol L⁻¹, e do excesso de base (EB), em mmol L⁻¹, de coelhos pré-medicados com acepromazina na dose de 0,1mg kg⁻¹ e submetidos à anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam na dose de 10mg kg h⁻¹.

	Momentos					
	M-15	M0	M5	M30	M60	M90
pH	7,39 ^{ab} \pm 0,07	7,47 ^a \pm 0,07	7,38 ^{ab} \pm 0,08	7,34 ^b \pm 0,02	7,34 ^b \pm 0,06	7,35 ^b \pm 0,08
PaO ₂	91,2 ^a \pm 5,1	81,7 ^{ab} \pm 17,5	62,5 ^b \pm 15,3	78,5 ^{ab} \pm 18,7	85,3 ^{ab} \pm 11,5	83,8 ^{ab} \pm 10,9
PaCO ₂	37,8 ^a \pm 9,7	30,3 ^a \pm 9,6	34,0 ^a \pm 8,3	37,0 ^a \pm 6,7	37,3 ^a \pm 5,7	36,0 ^a \pm 5,7
HCO ₃ ⁻	21,5 ^a \pm 10,5	21,0 ^a \pm 7,3	22,0 ^a \pm 7,5	21,0 ^a \pm 4,3	20,0 ^a \pm 0,8	19,5 ^a \pm 2,5
SaO ₂	96,0 ^a \pm 1,5	96,0 ^{ab} \pm 4,3	89,5 ^b \pm 6,3	93,5 ^{ab} \pm 1,8	95,5 ^{ab} \pm 4,0	95,5 ^{ab} \pm 3,3
TCO ₂	22,5 ^a \pm 10,5	22,0 ^a \pm 7,3	22,5 ^a \pm 7,3	22,5 ^a \pm 5,3	20,5 ^a \pm 1,0	20,5 ^a \pm 2,5
EB	-2,0 ^a \pm 9,3	2,0 ^a \pm 8,3	-1,0 ^a \pm 9,5	-4,0 ^a \pm 2,8	-4,5 ^a \pm 1,8	-3,5 ^a \pm 2,5

Médias seguidas de letras diferentes na linha diferem entre momentos, de acordo com o Teste de Tukey ou de Friedman (p<0,05).

Valores de referência: pH (7,35 - 7,50); PaO₂ (75,0 - 101,0mmHg); PaCO₂ (29,0 - 37,0mmHg); HCO₃⁻ (17,5 - 27,6mmol L⁻¹); SaO₂ (>92,0%); TCO₂ (18,0 - 19,0mmol L⁻¹); EB (-7,0 - 5,0mmol L⁻¹). Fonte: Arcadia et al. (2013).

3 CAPÍTULO II: ANESTESIA INTRAVENOSA CONTÍNUA COM TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM CADELAS

Manuscrito submetido à Revista Pesquisa Veterinária Brasileira
(ISSN: 0100-736X) Seropédica/RJ, Qualis A2.

Anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam em cadelas¹

Sóstenes A.R.S. Pereira^{2*}, Fernanda V. Henrique², Lylian K.G. Medeiros², Janaina K.C. Silva², Arcanjo B. Goes², Antônio F.M. Vaz², Almir P. Souza², Pedro I. Nóbrega Neto²

ABSTRACT.- Pereira S.A.R.S., Henrique F.V., Medeiros L.K.G., Silva J.K.C., Goes A.B., Vaz A.F.M. & Nóbrega Neto P.I. 2017. [**Continuous intravenous anesthesia with tiletamine-zolazepam in bitches.**] Anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam em cadelas. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande, Av. Universitária s/n., Santa Cecília, Patos, PB 58.708-110, Brazil. E-mail: sostenesarthur@bol.com.br

The objective of this study was to evaluate the quality and recovery of the anesthesia promoted by the tiletamine-zolazepam combination, administered intravenously (IV) continuously, in bitches premedicated with acepromazine. Eight bitches were used, without undefined purpose, clinically healthy, weighing on average 13.7 ± 1.9 kg. After fasting for 12 hours and six hours for water, the animals were treated with acepromazine (0.1mg/kg, intramuscularly) and, after 15 minutes (min), anesthesia was induced with the combination tiletamine-zolazepam (2mg/kg, IV) followed immediately by the continuous IV infusion thereof, at a dose of 2mg/kg/h for 60 min. The parameters that were measured in all animals, immediately before administration of acepromazine (M-15), immediately before anesthetic induction (M0) and, at 5, 10, 20, 30, 40, 50 and 60 min after initiation of continuous infusion (M5, M10, M20, M30, M40, M50 and M60) were as follows: electrocardiography (ECG), heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), respiratory rate (RR), body temperature (BT) and arterial hemogasometry, is being performed only at times M-15, M0, M30 and M60. A subcutaneous electrical stimulator was used to evaluate the degree of analgesia. We also evaluated the myorelaxation and quality of anesthetic recovery, classifying these parameters in: excellent, good and bad. The anesthetic recovery time was recorded in min. HR increased significantly at time M10 in relation to M-15, and at moments M5, M10, M40 and M50 in relation to M0. MAP decreased significantly in M20 and M30 compared to baseline. BT

¹ Recebido em

Aceito para publicação em

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Av. Universitária s/n, Sta. Cecília, Patos, PB 58708-110, Brasil. Pesquisa de mestrado com apoio CAPES. *Autor para correspondência: sostenesarthur@bol.com.br.

decreased significantly in M50 compared to M0, but no hypothermia was observed. RR showed a significant reduction at moments M5, M10 and M20 in relation to M-15, and in M5 and M10 in relation to M0, and bradypnoea was observed during the first 20 min after anesthetic induction. Significant decreases of the PR interval at moments M10, M40 and M50 were observed in relation to M-15. The R wave amplitude showed a significant decrease in M20 compared to M-15. In the other ECG parameters, there was no significant difference between the moments evaluated. Hemogasometric parameters and analgesia did not present significant alterations. The myorelaxation and the quality of the anesthetic recovery were considered excellent. The recovery period was 15.1 ± 7.7 min for positioning of the sternal decubitus and 45.5 ± 23.1 min for return of ambulation. Continuous intravenous administration of tiletamine-zolazepam promoted intense myorelaxation, excellent anesthetic recovery, transient respiratory depression and moderate analgesia in bitches pretreated with acepromazine.

INDEX TERMS: continuous infusion, benzodiazepine, dissociative anesthesia, dogs.

RESUMO.- Objetivou-se avaliar a qualidade e a recuperação da anestesia promovida pela associação tiletamina-zolazepam, administrada por via intravenosa (IV) contínua, em cadelas pré-medicadas com acepromazina. Foram utilizadas oito cadelas, sem raça definida, clinicamente sadias, pesando em média $13,7 \pm 1,9$ kg. Após jejum alimentar de 12 horas e hídrico de seis horas, os animais foram medicados com acepromazina (0,1mg/kg, via intramuscular) e, após 15 minutos (min), a anestesia foi induzida com a associação tiletamina-zolazepam (2mg/kg, IV) seguida imediatamente pela infusão IV contínua da mesma, na dose de 2mg/kg/h, durante 60 min. Os parâmetros que foram mensurados em todos os animais, imediatamente antes da administração da acepromazina (M-15), imediatamente antes da indução anestésica (M0) e, aos 5, 10, 20, 30, 40, 50 e 60 min após o início da infusão contínua (M5, M10, M20, M30, M40, M50 e M60) foram os seguintes: eletrocardiografia (ECG), frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), frequência respiratória (*f*), temperatura corpórea (TC) e hemogasometria arterial, esta sendo realizada apenas nos momentos M-15, M0, M30 e M60. Para avaliação do grau de analgesia foi empregado um estimulador elétrico subcutâneo. Também se avaliou o miorelaxamento e a qualidade da recuperação anestésica, classificando estes parâmetros em: excelente, bom e ruim. O tempo de recuperação anestésica foi registrado em min. A FC aumentou significativamente no momento M10 em relação ao M-15, e nos momentos M5, M10, M40 e M50 em relação ao

M0. A PAM diminuiu significativamente em M20 e M30 em comparação ao valor basal. A TC diminuiu significativamente em M50 em comparação ao M0, mas não foi observada hipotermia. A *f* apresentou uma redução significativa nos momentos M5, M10 e M20 em relação ao M-15, e em M5 e M10 em relação ao M0, sendo observado bradipneia durante os primeiros 20 min após a indução anestésica. Foram observadas diminuições significativas do intervalo PR nos momentos M10, M40 e M50, em relação ao M-15. A amplitude da onda R apresentou diminuição significativa em M20 em comparação ao M-15. Nos demais parâmetros da ECG não houve diferença significativa entre os momentos avaliados. Os parâmetros hemogasométricos e a analgesia não apresentaram alterações significativas. O miorelaxamento e a qualidade da recuperação anestésica foram considerados excelentes. O período de recuperação foi de $15,1 \pm 7,7$ min para posicionamento do decúbito esternal e $45,5 \pm 23,1$ min para retorno da deambulação. A administração intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam promoveu miorelaxamento intenso, recuperação anestésica excelente, depressão respiratória transitória e moderada analgesia, em cadelas pré-tratadas com acepromazina.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: anestesia dissociativa, benzodiazepínico, infusão contínua, cães.

INTRODUÇÃO

A anestesia intravenosa pode ser mantida de duas maneiras: a administração de *bolus* repetidos e a manutenção em infusão contínua. Em ambos os casos é necessária à administração intravenosa inicial de fármacos anestésicos e sedativos para criar rapidamente altas concentrações plasmáticas dos mesmos e permitir a rápida chegada destes aos seus respectivos sítios de ação. Quando opta-se pela manutenção via *bolus* repetidos, à medida que a concentração plasmática diminui, através dos processos de eliminação, são necessários várias readministrações para manutenção dos efeitos desejados, todavia, isso pode resultar em manutenção inadequada e em reações indesejáveis mais frequentes. As infusões contínuas são administradas para manter as concentrações plasmáticas de um ou mais fármacos na técnica de anestesia intravenosa contínua, sendo necessária uma taxa de infusão apropriada para manter um determinado plano anestésico, atender à distribuição em todos os tecidos e também compensar os processos de eliminação (Duke 2013).

Entre os anestésicos injetáveis, os que produzem um estado denominado de anestesia dissociativa são os fármacos derivados da fenciclidina, caracterizados pela dissociação do SNC e por causar uma alteração no estado de consciência. O cloridrato de cetamina e o

cloridrato de tiletamina são os anestésicos dissociativos mais comumente utilizados na Medicina Veterinária (Berry 2017). A tiletamina é comercializada em uma associação de proporção fixa com o zolazepam e bastante utilizada na anestesia dissociativa de cães, gatos e animais selvagens. A adição do zolazepam tem como objetivo potencializar os efeitos da tiletamina, promover miorelaxamento de ação central e minimizar reações indesejáveis típicas da anestesia dissociativa (Lin et al. 1993).

As fenotiazinas, tais como a acepromazina, apresentam ação tranquilizante, simpatolítica, ansiolítica e antiespasmódica, possibilitam uma recuperação anestésica mais tranquila e uma potencialização da anestesia promovida pela associação tiletamina-zolazepam (Almeida et al. 2000, Pereira 2008, Fantoni & Cortopassi 2014).

Objetivou-se com o presente estudo avaliar os efeitos cardiorrespiratórios, bem como a qualidade da anestesia e da recuperação anestésica, promovidos pela administração da associação tiletamina-zolazepam por via intravenosa contínua, em cadelas pré-medicadas com acepromazina.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa Institucional (protocolo 101-2017).

Foram utilizadas oito cadelas, sem raça definida, clinicamente saudáveis, pesando em média $13,7 \pm 1,9$ kg, obtidas de proprietários locais, os quais autorizaram a inclusão na pesquisa assinando um termo de consentimento livre e esclarecido. Todas as cadelas foram alocadas em canis individuais do Hospital Veterinário durante 15 dias, para adaptação, recebendo água fresca e ração comercial, trocadas duas vezes ao dia, todos os dias. Três dias antes do procedimento anestésico o estado de hígidez foi determinado com base no exame físico, no eletrocardiograma, no hemograma e em exames bioquímicos (ureia, creatinina, alanina aminotransferase e fosfatase alcalina).

Os animais foram submetidos a um jejum alimentar de 12 horas e hídrico de quatro horas, previamente à anestesia. Em seguida foi realizada tricotomia e antissepsia da região dorsal do antebraço esquerdo e da face externa da orelha esquerda, para introdução de um cateter 22 G na veia cefálica, para administração dos anestésicos, e outro, 24G na artéria auricular, para mensuração da pressão arterial e para coleta de amostras arteriais.

A medicação pré-anestésica foi realizada com acepromazina, na dose de 0,1mg/kg, por via intramuscular (IM) e, após 15 min, administrou-se um *bolus* da associação tiletamina-zolazepam, na dose de 2mg/kg, pela via intravenosa (IV). Ato contínuo, iniciou-se a infusão

intravenosa contínua destes fármacos, na dose de 2mg/kg/h, durante um período de 60 min. A solução anestésica foi diluída com NaCl 0,9% para a concentração de 2mg/mL e a infusão realizada por uma bomba de infusão peristáltica linear, programada para 1mL/kg/h. Sequencialmente, os animais foram contidos em decúbito lateral direito sobre um colchão térmico, respirando ar ambiente espontaneamente sem intubação endotraqueal.

Os parâmetros que foram mensurados em todos os animais, imediatamente antes da administração da acepromazina (M-15); imediatamente antes da indução anestésica (M0); e cinco, 10, 20, 30, 40, 50 e 60 min após o início da infusão contínua (M5, M10, M20, M30, M40, M50 e M60), foram os seguintes: frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), obtida pelo cálculo entre duas ondas R, em milissegundos, através do eletrocardiógrafo computadorizado; pressão arterial média (PAM), em milímetros de mercúrio (mmHg), mediante conexão do cateter inserido na artéria auricular esquerda a um esfigmomanômetro aneroide, através de um sistema canular preenchido com solução salina heparinizada, na concentração de 10UI/mL, mantendo a interface ar-solução à altura do manúbrio esternal; frequência respiratória (f), em movimentos por minuto (mpm), obtida por meio da inspeção dos movimentos respiratórios; e temperatura corpórea (TC), em grau Celsius ($^{\circ}\text{C}$), obtida pela manutenção do sensor do monitor multiparamétrico em contato com a mucosa retal.

A eletrocardiografia (ECG) foi realizada empregando um eletrocardiógrafo computadorizado, registrando-se na derivação DII em milissegundos (ms) ou milivolts (mV), os valores referentes à duração e amplitude da onda P (Pms e PmV), duração do complexo QRS (QRSms), amplitude da onda R (RmV), duração dos intervalos entre as ondas Q e T (QTms) e entre as ondas P e R (PRms), além da pesquisa de ondas T gigante, desnivelamento do segmento ST, figuras eletrocardiográficas anormais e arritmias cardíacas. Os eletrodos cutâneos foram posicionados nas regiões das articulações úmero-rádio-ulnar e femoro-tibio-patelar. Durante todo o procedimento anestésico foi realizada a monitoração eletrocardiográfica e, a cada momento experimental, realizava-se a gravação do registro eletrocardiográfico durante 30 segundos, para posteriores observações e mensurações das respectivas ondas.

Também avaliou-se a hemogasometria arterial, mensurando, nos momentos M-15, M0, M30 e M60, os valores do potencial hidrogeniônico (pH), da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2), em mmHg, da pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO_2), em mmHg, do dióxido de carbono plasmático total (TCO_2), em milimol por litro (mmol/L), da saturação arterial de oxihemoglobina (SaO_2), em percentual (%), do bicarbonato (HCO_3^-), em mmol/L, e do excesso de base (EB), em mmol/L, mediante colheita de 0,5mL de sangue

arterial com seringa contendo heparina seca equilibrada eletrolicamente e análise imediata no hemogasômetro. Os valores dos gases foram corrigidos para a temperatura corporal, anotada no momento da colheita da amostra.

Para a avaliação do grau de analgesia foi utilizada metodologia adaptada de Figueiró et al. (2016) empregando-se um estimulador elétrico conectado a um par de agulhas de aço inoxidável distanciadas entre si por 3cm e inseridas subcutaneamente na base ventral da cauda. Cada estímulo (30 Hz, 400 μ s) foi aplicado aumentando-se a corrente constante (em mA) até que uma resposta positiva foi observada. Qualquer movimento de cabeça ou membros, ocorrido durante a estimulação, foi considerada como resposta positiva. Três observadores avaliaram a resposta por observação visual direta. Em caso de desacordo entre os três observadores, a resposta foi descartada e o estímulo repetido. A pesquisa da analgesia foi realizada apenas a partir do início da infusão contínua de tiletamina-zolazepam (de M5 a M60).

O miorrelaxamento foi avaliado a partir do grau de rigidez extensora e resistência dos membros à manipulação e pelo tônus muscular, classificando este parâmetro em: excelente (escore 2), quando evidenciava-se total flacidez muscular; bom (escore 1), quando havia moderada manutenção do tônus muscular, com ocorrência de tremores discretos; e ruim (escore 0), caso o animal apresentasse tremores e rigidez, estado de catalepsia ou movimentação intensa.

A qualidade da recuperação anestésica foi avaliada em escores: excelente (escore 2), quando o animal repousava tranquilamente, apesar de responsivo; boa (escore 1), quando apresentava moderada excitação; ou ruim (escore 0), quando apresentava agitação, tremores e/ou mioclonias. O período de recuperação anestésica foi registrado em minutos, compreendendo o tempo decorrido entre o término da infusão contínua e o início da deambulação espontânea, anotando-se também o momento que o animal assumia o decúbito esternal. A manifestação de reações indesejáveis como vocalização, tremores, comportamento de fuga e/ou agitação, vômito e defecação foi verificada.

A análise estatística dos dados foi realizada pelo programa BioEstat 5.0 ao nível de 5% de significância ($p < 0,05$). Utilizou-se a análise de variância para amostras repetidas seguida pelo teste de Tukey (distribuição paramétrica) ou pelo teste de Friedman (distribuição não-paramétrica) para verificar a variação entre os momentos experimentais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A FC apresentou uma elevação significativa no momento M10, em relação ao M-15, e em M5, M10, M40 e M50, em relação ao M0 (Quadro 1). Possivelmente, a elevação verificada após administração da associação tiletamina-zolazepam deveu-se à ação simpaticomimética da tiletamina, que aumenta a FC, característica comum dos agentes dissociativos, e bem documentada na literatura (Almeida et al. 2000, Mello & Cordeiro 2001, Valadão & Pacchini 2001, Pereira 2008, Valadão 2011, Berry 2017).

A PAM diminuiu significativamente em M20 e M30 em comparação ao M-15 (Quadro 1). A diminuição da PAM provavelmente deve-se ao efeito da acepromazina e, considerando-se como normais valores de PAM entre 80 e 120mmHg, levou a um quadro de hipotensão discreta, bem acima do limite a partir do qual considera-se a hipotensão como grave, que é de 60mmHg (Haskins 2017). Já a redução observada aos 20 e 30 min de infusão contínua da associação tiletamina-zolazepam possivelmente foi potencializada pela ação do zolazepam que pode induzir taquicardia e diminuição da pressão arterial, o que não é observado quando a tiletamina é injetada isoladamente, pois esta produz aumento da FC e da PAM (Lin et al. 1993). Entretanto, os valores observados se normalizaram imediatamente após término da infusão de tiletamina-zolazepam, provavelmente pela menor duração de ação do zolazepam comparado a tiletamina (Berry 2017).

A TC diminuiu significativamente em M50 em comparação ao M0 (Quadro 1). A associação tiletamina-zolazepam promove efeito depressor sobre a temperatura de cães (Veado 2001, Mello & Cordeiro 2001) e sua associação com fenotiazinas pode potencializar a depressão do centro termorregulador (Almeida et al. 2000, Pereira 2008, Lacerda, Sampaio & Nunes 2010). Contudo, em divergência com a hipotermia relatada por outros autores, em todos os momentos observados a TC permaneceu dentro dos limites fisiológicos, entre 37,5 a 39,2°C (Feitosa 2014), em virtude do aquecimento pelo colchão térmico durante todo o período experimental, a fim de minimizar a perda de temperatura. Nessas condições, o protocolo empregado não inferiu fisiologicamente na TC.

A *f* apresentou uma redução significativa no momento M5, M10 e M20 em relação ao M-15, e em M5 e M10 em relação ao M0 (Quadro 1). Os valores médios de *f* permaneceram abaixo dos valores de referência para a espécie, de 18 a 36mpm (Feitosa 2014), durante os primeiros 20 min após indução anestésica. De acordo com Valadão & Pacchini (2001) a associação tiletamina-zolazepam produz depressão respiratória transitória imediatamente após a administração IV. Ademais, origina um padrão respiratório apnêustico caracterizado por respiração profunda com frequência irregular e pausas prolongadas (Berry 2017), semelhante

ao observado em nossa pesquisa. Vale ressaltar que no valor médio basal foi observado taquipneia, possivelmente, acarretada pelo estresse da manipulação pré-anestésica.

Os parâmetros eletrocardiográficos avaliados em todos os momentos (Quadro 2) apresentaram valores médios dentro dos limites de referência para a espécie: Pms entre 40 e 50ms, PmV até 0,4mV, PRms de 60 a 130ms, QRSms até 60ms, RmV até 3mV e QTms variando entre 150 e 250ms (Goodwin 2002). Portanto, os fármacos em teste não alteraram a condução elétrica do coração em cães.

O traçado eletrocardiográfico não demonstrou alterações de ritmo cardíaco durante o período experimental, apenas confirmou a elevação da FC mais acentuada após a administração da tiletamina-zolazepam. Resultados semelhantes foram observados por Pereira (2008) após administração IV de tiletamina-zolazepam (3mg/kg) em cadelas pré-medicadas com levomepromazina (1mg/kg).

A FC é inversamente proporcional à duração do intervalo PR, de modo que na taquicardia os intervalos são curtos e na bradicardia são longos (Filippi 2011). Resultados semelhantes foram observados no presente estudo durante os momentos de elevação da frequência cardíaca, com diminuição significativa do intervalo PR nos momentos M10, M40 e M50, em relação ao M-15 (Quadro 2).

A amplitude da onda R apresentou diminuição significativa em M20 em comparação ao M-15 (Quadro 2), entretanto não é indicativo de alteração na ativação ventricular, pois não há altura mínima para onda R (Filippi 2011).

Nenhum dos parâmetros hemogasométricos avaliados variou significativamente ao longo do experimento (Quadro 3). Normalmente, o oxigênio atmosférico é ventilado nos alvéolos e, em seguida, difunde-se através da membrana respiratória ao longo de gradientes de pressão parcial no plasma. A PaO_2 é uma medida da capacidade pulmonar de mover o oxigênio da atmosfera para o sangue, e seus valores normais em cães em respiração espontânea com ar ambiente variam entre 80 e 110mmHg. Em geral, a ocorrência de hipoxemia é definida com uma $PaO_2 < 80$ mmHg e $SaO_2 < 90\%$ (Haskins 2017). Diante disto, pode-se afirmar que o protocolo anestésico empregado não promoveu hipoxemia, visto que todas as médias permaneceram dentro dos limites para espécie (Quadro 3).

A $PaCO_2$ de cães normalmente varia entre 35 e 45mmHg. Uma $PaCO_2$ acima de 60mmHg pode estar associada a acidose respiratória excessiva e, em geral, é considerada representativa de hipoventilação; e valores de $PaCO_2$ abaixo de 20mmHg estão associados a alcalose respiratória (Haskins 2017). No presente experimento, os valores de $PaCO_2$

permaneceram dentro da normalidade para a espécie, sem qualquer evidência de acidose ou alcalose respiratória (Quadro 3).

Assim como a PaCO_2 , os valores médios do HCO_3^- e do TCO_2 permaneceram dentro dos padrões fisiológicos para caninos, que são de 17,2 a 23,0 mmol/L e de 18,0 a 24,1 mmol/L, respectivamente (Quadro 3). No entanto, o pH arterial, no M60, diminuiu para um valor menor que o intervalo de referência para espécie (7,36 - 7,44) (Vanova-Uhrikova et al. 2017) (Quadro 3). Esse momento coincidiu com o maior valor observado de PaCO_2 e o menor valor de HCO_3^- , embora significância estatística não tenha ocorrido. Em contrapartida, o EB, que também é calculado a partir do HCO_3^- , apresentou no M60 uma média inferior ao considerado como normal para cães, de -5,5 a -0,9 mmol/L (Quadro 3), caracterizando um quadro de acidose metabólica (Vanova-Uhrikova et al. 2017), o que pode ter influenciado as alterações verificadas no pH. Estes achados foram semelhantes aos citados por Pereira (2008), que observou diminuição do pH e do EB, com valores abaixo da normalidade, detectando menores médias aos 45 min após a administração IV da associação tiletamina-zolazepam, porém, este foi considerado um distúrbio usualmente corrigido sem a necessidade de substâncias alcalinizantes. Possivelmente as alterações citadas decorreram da depressão respiratória causada pelos fármacos utilizados e, portanto, mecanismos compensatórios sistêmicos foram ativados (Savvas et al. 2005).

Na avaliação do grau de analgesia não houve diferença significativa entre os momentos em relação à intensidade de miliamperagem necessária para produzir uma resposta ao estímulo elétrico (Quadro 4). A estimulação elétrica em cães é uma alternativa à estimulação nociceptiva supra-máxima mecânica de pinçamento da base da cauda (Yamashiro et al. 2015). Desta maneira, intensidades de corrente $\geq 30\text{mA}$ são consideradas como estimulação nociceptivas supra-máximas, para o mesmo sítio anatômico na cauda (Figueiró et al. 2016). Nesse caso, o protocolo utilizado no presente estudo não produziu analgesia suficiente para bloquear a resposta ao estímulo nociceptivo supra-máximo. Assim, para obtenção de uma analgesia satisfatória indica-se a associação de fármacos analgésicos e/ou bloqueios locais ao presente protocolo.

Em M0 50% dos animais apresentaram miorelaxamento bom e 50% ruim; entre M5, M10 e M20 100% apresentaram miorelaxamento excelente; em M30 75% excelente e 25% bom; em M40 62,5% excelente e 37,5% bom; em M50 62,5% excelente, 25% bom e 12,5% ruim; e em M60 50% excelente, 37,5% bom e 12,5% ruim. O miorelaxamento aumentou nos momentos M5, M10 e M20, em comparação aos valores observados após administração de acepromazina (Quadro 4), o que já era esperado após indução e manutenção anestésica com

um miorreaxantes de ação central, o benzodiazepínico zolazepam (Valadão 2011). O miorreaxamento observado nesses momentos foi classificado como excelente devido ao “estado de sono” mais profundo observado após administração da indução (Mello & Cordeiro 2001) e início da infusão anestésica que se manteve em 50% dos animais durante todo o período experimental.

A partir dos primeiros 20 min de infusão foi observado movimentados de língua em seis cadelas, nistagmo em dois animais e salivação em três, características típicas da anestesia dissociativa (Valadão 2011), e que desapareceram 40 min após início da infusão. Dois animais apresentaram movimentação dos membros pélvicos 50 min após início da infusão, e eram os animais mais jovens do grupo, com idade entre seis meses e um ano, e que possivelmente necessitariam de uma taxa de infusão mais elevada.

Os escores de qualidade da recuperação anestésica foram classificados como excelente em sete cadelas e como bom em apenas uma, esta apresentou leve comportamento de fuga, mesmo assim, não foram observadas quaisquer alterações durante esse período. Nos caninos, a duração de ação da tiletamina é mais longa que a do zolazepam, isso significa que são esperados efeitos típicos dos anestésicos dissociativo durante a recuperação, incluindo rigidez muscular, estimulação simpática e *delirium* de emergência, portanto, faz-se necessário a associação com outros fármacos, como as fenotiazinas (Berry 2017). O emprego da acepromazina a associação tiletamina-zolazepam, proporciona aumento do período hábil, recuperação anestésica mais tranquila e com tremores musculares menos intensos (Almeida et al. 2000). No entanto, não foram observados tremores durante o período de recuperação.

A duração da recuperação anestésica foi de $15,1 \pm 7,7$ min para posicionamento do decúbito esternal e $45,5 \pm 23,1$ min para retorno da deambulação. Mello & Cordeiro (2001) administraram 6,6mg/kg da associação tiletamina-zolazepam por via IM em cães adultos e observaram um tempo médio de $101,6 \pm 11,4$ min para decúbito esternal e $130,7 \pm 11,38$ min para retorno da deambulação, tempos registrados a partir da administração IM. Se subtrairmos 60 min destes tempos, que foi o tempo decorrido de infusão deste experimento, os valores desses ainda permanecem maiores com 41,6 min para o decúbito esternal e 70,7 min para deambulação. Demonstrando que um *bolus* de 2mg/kg e uma manutenção de 2mg/kg/h durante 60 min da associação tiletamina-zolazepam não prolongaram o tempo de recuperação, comparado a administração IM. Salienta-se que neste experimento os animais receberam administração pré-anestésica de acepromazina, que interfere na duração da recuperação.

Almeida et al. (2000) avaliando a associação de tiletamina-zolazepam (10mg/kg) em cães pré-tratados ou não pela acepromazina (0,2mg/kg), ambas por via IV, observaram que

após 60 min, quando os animais foram desamarrados da mesa e colocados no chão, dois animais que não receberam acepromazina mantiveram-se em decúbito esternal, oito apresentaram-se em posição quadrupedal e, destes, dois deambularam; já os animais que receberam acepromazina, apenas um conseguiu manter-se em posição quadrupedal, enquanto os outros permaneceram em decúbito esternal. Por outro lado, quando comparamos com administração IV, podemos observar que mesmo em doses mais elevadas a tiletamina-zolazepam forneceu um período hábil anestésico menor que a administração contínua. A infusão contínua proporciona manutenção de níveis plasmáticos constantes, prolongando o período hábil e com recuperação mais rápida, quando os fármacos empregados não apresentam efeito cumulativo, reduzindo em 25 a 30% o consumo de agentes anestésicos, além da menor incidência de efeitos colaterais (Mannarino 2002).

CONCLUSÕES

Em cadelas pré-medicados com acepromazina a administração da associação tiletamina-zolazepam por via intravenosa contínua na dose de 2mg/kg/h, promoveu miorrelaxamento intenso, recuperação anestésica excelente, depressão respiratória transitória e analgesia moderada.

REFERÊNCIAS

- Almeida E.M.P., Nunes N., Fantinatti A.P., Santos P.S.P., Bolzan A.A. & Rezende M.L. 2000. Efeitos cardiorrespiratórios da associação de tiletamina/zolazepam em cães (*Canis familiaris*) pré-tratados ou não pela acepromazina. Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci. 37(3).
- Berry S.H. 2017. Anestésicos injetáveis, p.891-829. In: Grimm K.A., Lamont L.A., Tranquilli W.J., Greene S.A. & Robertson S.A. Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária. 5º ed. Roca, Rio de Janeiro.
- Duke T. 2013. Partial intravenous anesthesia in cats and dogs. Can. Vet. J.. 54(3):276-282.
- Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G. 2014. Medicação pré-anestésica, p.217-227. In: _____. Anestesia em Cães e Gatos. 2º ed. Roca, São Paulo.
- Feitosa F.L.F. 2014. Exame físico geral ou de rotina, p.51-68. In:_____. Semiologia Veterinária: a Arte do Diagnóstico. 6º ed. Roca, São Paulo.
- Figueiró M.R., Soares J.H.N., Ascoli F.O., Werre S. & Segura I.A.G. 2016. Isoflurane MAC determination in dogs using three intensities of constant-current electrical stimulation. Vet. Anaesth. Analg. 43(5):464-471.

- Filippi L.H. 2011. O Eletrocardiograma na Medicina Veterinária. 1º ed. Roca, São Paulo, p.69-88.
- Goodwin J.K. 2002. Eletrocardiografia, p.39-65. In: Goodwin J.K. & Tilley, L.P. Manual de Cardiologia para Cães e Gatos. 3º ed. Roca, São Paulo.
- Haskins S.C. 2017. Monitoramento de pacientes anestesiados, p.270-353. In: Grimm K.A., Lamont L.A., Tranquilli W.J., Greene S.A. & Robertson S.A. Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária. 5º ed. Roca, Rio de Janeiro.
- Lacerda M.S., Sampaio R.L. & Nunes T.C. 2010. Estudo hematológico e cardiorrespiratório em cadelas anestesiadas com cetamina-s/xilazina e tiletamina/zolazepam e submetidas a ovariário-histerectomia. Biosci. J. 26(6):913-918.
- Laster M.J., Liu J., Eger E.I. & Taheri S. 1993. Electrical stimulation as a substitute for the tail clamp in the determination of minimum alveolar concentration. Anaesth. Analg. 76(6):1310-1312.
- Lin C.H., Thurmon J.C., Benson G.J. & Tranquilli W.J. 1993. Review: telazol - a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. J. Vet. Pharmacol. Ther. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 16(1):383-418.
- Mannarino R. 2002. Determinação da taxa de infusão mínima de propofol e propofol associado a lidocaína em cães (*Canis familiaris*). Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual Paulista, Botucatu. 128p.
- Mello J.R.B. & Cordeiro M.R.O. 2001. Avaliação da associação tiletamina-zolazepam em cães de três diferentes faixas etárias. Arq. Fac. Vet. 29(1):14-24.
- Pereira T. 2008. Infusão contínua de remifentanil em cadelas pré-medicadas com levomepromazina e anestesiadas com tiletamina-zolazepam. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 56p.
- Savvas I., Plevraki K., Raptopoulos D. & Koutinas A.F. 2005. Blood gas and acid-base status during tiletamine/zolazepam anaesthesia in dogs. Vet. Anaesth. Analg. 32(1):94-100.
- Seddighi R., Egger C.M., Rohrbach B.W., Cox S.K. & Doherty T.J. 2011. The effect of midazolam on the end-tidal concentration of isoflurane necessary to prevent movement in dogs. Vet. Anaesth. Analg. 38(3):195-202.
- Vanova-Uhrikova I., Rauserova-Lexmaulova L., Rehakova K., Scheer P. & Doubek J. 2017. Determination of reference intervals of acid-base parameters in clinically healthy dogs. J. Vet. Emerg. Crit. Care. 27(3):325-332.
- Valadão C.A.A. 2011. Anestesia dissociativa, p.73-84. In: Massone F. Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas. 6º ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.

- Valadão C.A.A. & Pacchini C.E. 2001. Efeitos cardiorrespiratórios da tiletamina-zolazepam em cães hipovolêmicos. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. 53(1):44-51.
- Veado J.C. 2001. Associação tiletamina-zolazepam na anestesia dissociativa de cães - protocolo original de utilização. Revta Bras. Saúde Prod. An.. 1(1):19-26.
- Yamashiro L.M., Floriano B.P., Pinho R.H., Wagatsuma J.T., Ferreira J.Z. & Oliva V.N.L.S. 2015. Alteração do índice biespectral antes e após estimulação elétrica ou mecânica em cães anestesiados pelo isoflurano. Ciênc. Rural. 45(9):1648-1653.

Legendas dos Quadros

Quadro 1. Média \pm desvio padrão da pressão arterial média (PAM), em milímetros de mercúrio (mmHg), e mediana \pm desvio interquartilício da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), e da temperatura corpórea (TC), em graus Célsius ($^{\circ}$ C), e da frequência respiratória (f), em movimentos por minuto (mpm), de cadelas pré-medicadas com acepromazina na dose de 0,1mg/kg por via IM e submetidas à anestesia intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam na dose de 2mg/kg/h.

Quadro 2. Mediana \pm desvio interquartilício da duração da onda P (Pms - milissegundos) e média \pm desvio padrão da amplitude da onda P (PmV - milivolts), da duração do intervalo PR (PRms - milissegundos), da duração do complexo QRS (QRSms - milissegundos), da amplitude da onda R (RmV - milivolts) e do intervalo QT (QTms - milissegundos), de cadelas pré-medicadas com acepromazina na dose de 0,1mg/kg por via IM e submetidas à anestesia intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam na dose de 2mg/kg/h.

Quadro 3. Mediana \pm desvio interquartilício do potencial hidrogeniônico (pH), da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂), em milímetros de mercúrio (mmHg), da pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), em mmHg, do bicarbonato (HCO₃⁻), em milimol por litro (mmol/L), da saturação arterial de oxihemoglobina (SaO₂), em percentual (%), e do dióxido de carbono plasmático total (TCO₂), em mmol/L, e média \pm desvio padrão do excesso de base (BE), em mmol/L, de cadelas pré-medicadas com acepromazina na dose de 0,1mg/kg por via IM e submetidas à anestesia intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam na dose de 2mg/kg/h.

Quadro 4. Mediana \pm desvio interquartílico do miorelaxamento (Mio), em escores, e da resposta ao estímulo elétrico (REE), em miliampères (mA), de cadelas pré-medicadas com acepromazina na dose de 0,1mg/kg por via IM e submetidas à anestesia intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam na dose de 2mg/kg/h.

Quadro 1

Momentos	Parâmetros			
	PAM	FC	TC	<i>f</i>
M-15	89,5 ^a ± 9,7	106,0 ^{ac} ± 26,3	38,9 ^{ab} ± 0,5	41,0 ^a ± 6,5
M0	76,4 ^{ab} ± 8,2	98,5 ^a ± 10,3	38,5 ^a ± 0,4	36,0 ^{ac} ± 14,5
M5	75,0 ^{ab} ± 6,1	133,5 ^{bc} ± 19,5	38,2 ^{ab} ± 1,3	15,0 ^b ± 9,3
M10	75,0 ^{ab} ± 9,2	130,5 ^b ± 19,3	38,1 ^{ab} ± 1,2	16,0 ^b ± 8,8
M20	72,3 ^b ± 11,7	124,0 ^{abc} ± 27,3	37,8 ^{ab} ± 1,2	16,0 ^{bc} ± 9,0
M30	72,0 ^b ± 5,7	124,5 ^{abc} ± 49,3	37,7 ^{ab} ± 1,3	22,0 ^{abc} ± 19,8
M40	77,3 ^{ab} ± 13,7	121,5 ^{bc} ± 53,3	37,7 ^{ab} ± 1,6	28,0 ^{abc} ± 13,0
M50	79,3 ^{ab} ± 13,9	145,0 ^{bc} ± 43,0	37,6 ^b ± 1,6	28,0 ^{abc} ± 14,0
M60	83,5 ^{ab} ± 15,8	125,0 ^{abc} ± 49,8	37,7 ^{ab} ± 1,5	23,0 ^{abc} ± 14,0

- Médias seguidas de letras diferentes na coluna diferem entre momentos, de acordo com o Teste de Tukey ou de Friedman ($p < 0,05$).

- Valores de referência: PAM (80,0 - 120,0mmHg); FC (60,0 - 160,0bpm); TC (37,5 - 39,2°C); *f* (18,0 - 36,0mpm). Fonte: Haskins (2017) e Feitosa (2014).

Quadro 2

Momentos	Parâmetros					
	Pms	PmV	PRms	QRSms	RmV	QTms
M-15	44 ^a ± 4	0,19 ^a ± 0,04	105,8 ^a ± 12,6	40,5 ^a ± 3,3	1,01 ^a ± 0,41	208,0 ^a ± 23,8
M0	44 ^a ± 4	0,18 ^a ± 0,05	103,0 ^{ab} ± 14,5	40,5 ^a ± 3,3	0,93 ^{ab} ± 0,35	224,5 ^a ± 18,8
M5	44 ^a ± 1	0,21 ^a ± 0,07	92,0 ^{ab} ± 7,1	40,0 ^a ± 3,0	0,79 ^{ab} ± 0,35	207,5 ^a ± 22,0
M10	40 ^a ± 5	0,21 ^a ± 0,07	89,5 ^b ± 8,3	40,5 ^a ± 3,3	0,78 ^{ab} ± 0,35	208,0 ^a ± 19,6
M20	40 ^a ± 1	0,20 ^a ± 0,08	92,5 ^{ab} ± 9,2	40,0 ^a ± 3,0	0,76 ^b ± 0,37	214,5 ^a ± 21,5
M30	42 ^a ± 5	0,22 ^a ± 0,08	90,0 ^{ab} ± 14,8	39,5 ^a ± 3,3	0,86 ^{ab} ± 0,38	204,0 ^a ± 27,1
M40	44 ^a ± 5	0,23 ^a ± 0,07	89,0 ^b ± 14,5	41,0 ^a ± 4,1	0,90 ^{ab} ± 0,36	208,5 ^a ± 24,0
M50	44 ^a ± 8	0,28 ^a ± 0,12	89,0 ^b ± 16,5	40,0 ^a ± 3,0	0,89 ^{ab} ± 0,33	208,0 ^a ± 23,9
M60	42 ^a ± 5	0,22 ^a ± 0,08	95,0 ^{ab} ± 17,9	41,5 ^a ± 3,7	0,95 ^{ab} ± 0,35	210,0 ^a ± 42,7

- Médias seguidas de letras diferentes na coluna diferem entre momentos, de acordo com o Teste de Tukey e de Friedman ($p < 0,05$).

- Valores de referência: Pms (40 - 50ms); PmV ($\leq 0,40$ mV); PRms (60 - 130ms); QRSms (≤ 60 ms); RmV (≤ 3 mV); QTms (150 - 250ms). Fonte: Goodwin (2010).

Quadro 3

Parâmetros	Momentos			
	M-15	M0	M30	M60
pH	7,37 ^a ± 0,04	7,38 ^a ± 0,08	7,39 ^a ± 0,07	7,27 ^a ± 0,09
PaO ₂	100,5 ^a ± 8,0	101,0 ^a ± 3,3	98,0 ^a ± 9,0	100,0 ^a ± 4,5
PaCO ₂	40,5 ^a ± 3,3	37,5 ^a ± 5,0	35,5 ^a ± 2,8	41,0 ^a ± 3,0
HCO ₃ ⁻	21,5 ^a ± 2,5	20,5 ^a ± 4,3	21,5 ^a ± 3,3	18,5 ^a ± 1,5
SaO ₂	96,0 ^a ± 1,5	95,5 ^a ± 2,5	96,0 ^a ± 1,0	95,5 ^a ± 2,0
TCO ₂	22,5 ^a ± 2,5	21,5 ^a ± 4,3	22,5 ^a ± 3,3	19,5 ^a ± 1,5
BE	-3,6 ^a ± 3,3	-3,1 ^a ± 4,5	-1,8 ^a ± 2,8	-7,6 ^a ± 3,3

- Médias seguidas de letras diferentes na linha diferem entre momentos, de acordo com o Teste de Tukey ou de Friedman ($p < 0,05$).

- Valores de referência: pH (7,36 - 7,44); PaO₂ (80 - 110mmHg); PaCO₂ (35 - 45mmHg); HCO₃⁻ (17,2 - 23,0mmol L⁻¹); SaO₂ (> 90%); TCO₂ (18,0 - 24,1mmol L⁻¹); EB (-5,5 - -0,9mmol L⁻¹). Fonte: Vanova-Uhrikova et al. (2017) e Haskins (2017).

Quadro 4

Momentos	Parâmetros	
	REE	Mio
M0	-	0,5 ^a ± 1,0
M5	20,0 ^a ± 4,6	2,0 ^b ± 0,0
M10	20,0 ^a ± 4,6	2,0 ^b ± 0,0
M20	21,3 ^a ± 4,4	2,0 ^b ± 0,0
M30	20,0 ^a ± 7,1	2,0 ^{ab} ± 0,3
M40	21,9 ^a ± 7,5	2,0 ^{ab} ± 1,0
M50	21,3 ^a ± 5,8	2,0 ^{ab} ± 1,0
M60	15,6 ^a ± 7,3	1,5 ^{ab} ± 1,0

- Médias seguidas de letras diferentes na coluna diferem entre momentos, de acordo com o Teste de Friedman ($p < 0,05$).

4 CONCLUSÕES GERAIS

Os resultados obtidos, nos dois capítulos que compõem esta dissertação, permitem concluir que a administração da associação tiletamina-zolazepam por via intravenosa contínua causa mínimas alterações fisiológicas e não produz analgesia satisfatória em animais pré-medicados com acepromazina. A via intravenosa contínua não prolongou o período de recuperação anestésica, nos levando a considerar que esta via de administração proporciona um protocolo seguro e baixo custo a ser utilizado na anestesia de coelhos e cadelas.

ANEXOS

ANEXO A – Normas para publicação da revista Ciência Rural

1. CIÊNCIA RURAL - Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos, revisões bibliográficas e notas referentes à área de Ciências Agrárias, que deverão ser destinados com exclusividade.

2. Os artigos científicos, revisões e notas devem ser encaminhados via eletrônica e editados **preferencialmente em idioma Inglês**. Os encaminhados em Português poderão ser traduzidos após a 1º rodada de avaliação para que ainda sejam revisados pelos consultores ad hoc e editor associado em rodada subsequente. Entretanto, caso **não traduzidos** nesta etapa e se **aprovados** para publicação, terão que ser **obrigatoriamente traduzidos para o Inglês** por empresas credenciadas pela Ciência Rural e obrigatoriamente terão que apresentar o certificado de tradução pelas mesmas para seguir tramitação na CR.

Empresas credenciadas:

- American Journal Experts (<http://www.journalexperts.com/>)
- Bioedit Scientific Editing (<http://www.bioedit.co.uk/>)
- BioMed Proofreading (<http://www.biomedproofreading.com>)
- Edanz (<http://www.edanzediting.com>)
- Editage (<http://www.editage.com.br/>) 10% discount for CR clients. Please inform Crural10 code.
- Enago (<http://www.enago.com.br/forjournal/>) Please inform CIRURAL for special rates.
- GlobalEdico (<http://www.globaledico.com/>)
- JournalPrep (<http://www.journalprep.com>)
- Paulo Boschcov (paulo@bridgetextos.com.br, bridge.textecn@gmail.com)
- Proof-Reading-Service.com (<http://www.proof-reading-service.com/pt/>)
- Readytopub (<https://www.readytopub.com/home>)

O trabalho após tradução e o respectivo certificado devem ser enviados para: rudiweiblen@gmail.com

As despesas de tradução serão por conta dos autores. Todas as linhas deverão ser numeradas e paginadas no lado inferior direito. O trabalho deverá ser digitado em tamanho A4 210 x 297mm com, no máximo, 25 linhas por página em espaço duplo, com margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5cm, fonte Times New Roman e tamanho 12. O máximo de páginas será **15 para artigo científico, 20 para revisão bibliográfica e 8 para nota, incluindo tabelas, gráficos e figuras**. Figuras, gráficos e tabelas devem ser disponibilizados ao final do texto e individualmente por página, sendo que não poderão ultrapassar as margens e **nem estar com apresentação paisagem**.

Tendo em vista o formato de publicação eletrônica estaremos considerando manuscritos com páginas adicionais além dos limites acima. No entanto, os trabalhos aprovados que possuírem páginas além do estipulado terão um custo adicional para a publicação ([vide taxa](#)).

3. O artigo científico (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)) **deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão; Referências e Declaração de conflito de interesses. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição; Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das

referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.** Alternativamente pode ser enviado um dos modelos ao lado ([Declaração Modelo Humano](#), [Declaração Modelo Animal](#)).

4. A revisão bibliográfica (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)) **deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução; Desenvolvimento; Conclusão; Referências e Declaração de conflito de interesses. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.** Alternativamente pode ser enviado um dos modelos ao lado ([Declaração Modelo Humano](#), [Declaração Modelo Animal](#)).

5. A nota (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)) **deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Texto (sem subdivisão, porém com introdução; metodologia; resultados e discussão e conclusão; podendo conter tabelas ou figuras); Referências e Declaração de conflito de interesses. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.** Alternativamente pode ser enviado um dos modelos ao lado ([Declaração Modelo Humano](#), [Declaração Modelo Animal](#)).

6. O preenchimento do campo "**cover letter**" deve apresentar, obrigatoriamente, as seguintes informações em inglês, **exceto** para artigos **submetidos em português** (lembrando que preferencialmente os artigos devem ser submetidos em inglês).

- a) What is the major scientific accomplishment of your study?
- b) The question your research answers?
- c) Your major experimental results and overall findings?
- d) The most important conclusions that can be drawn from your research?
- e) Any other details that will encourage the editor to send your manuscript for review?

Para maiores informações acesse o seguinte [tutorial](#).

7. Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no formato pdf no endereço eletrônico da revista www.scielo.br/cr.

8. Descrever o título em português e inglês (caso o artigo seja em português) - inglês e português (caso o artigo seja em inglês). Somente a primeira letra do título do artigo deve ser maiúscula exceto no caso de nomes próprios. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário. Esses devem aparecer nas palavras-chave, resumo e demais seções quando necessários.

9. As citações dos autores, no texto, deverão ser feitas com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação, conforme exemplos: Esses resultados estão de acordo com os reportados por MILLER & KIPLINGER (1966) e LEE et al. (1996), como uma má formação congênita (MOULTON, 1978).

10. Nesse [link](#) é disponibilizado o **arquivo de estilo** para uso com o software **EndNote** (o EndNote é um software de gerenciamento de referências, usado para gerenciar bibliografias ao escrever ensaios e artigos). Também é disponibilizado nesse [link](#) o **arquivo de estilo** para uso com o software **Mendeley**.

11. As Referências deverão ser efetuadas no estilo ABNT (NBR 6023/2000) conforme normas próprias da revista.

11.1. Citação de livro:

JENNINGS, P.B. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia : Saunders, 1985. 2v.

TOKARNIA, C.H. et al. (Mais de dois autores) **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus : INPA, 1979. 95p.

11.2. Capítulo de livro com autoria:

GORBAMAN, A. A comparative pathology of thyroid. In: HAZARD, J.B.; SMITH, D.E. **The thyroid**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1964. Cap.2, p.32-48.

11.3. Capítulo de livro sem autoria:

COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In: _____. **Sampling techniques**. 3.ed. New York : John Willey, 1977. Cap.4, p.72-90.

TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. Fluidoterapia. In: _____. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. São Paulo : Roca, 1985. p.29-40.

11.4. Artigo completo:

O autor deverá acrescentar a url para o artigo referenciado e o número de identificação DOI (Digital Object Identifiers), conforme exemplos abaixo:

MEWIS, I.; ULRICHS, CH. Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Sitophilus granarius* (Coleoptera: Curculionidae) and *Plodia interpunctella* (Lepidoptera: Pyralidae). **Journal of Stored Product Research**, Amsterdam (Cidade opcional), v.37, p.153-164, 2001. Available from: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(00\)00016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(00)00016-3)>. Accessed: Mar. 18, 2002. doi: 10.1016/S0022-474X(00)00016-3.

PINTO JUNIOR, A.R. et al (Mais de 2 autores). Response of *Sitophilus oryzae* (L.), *Cryptolestes ferrugineus* (Stephens) and *Oryzaephilus surinamensis* (L.) to different concentrations of diatomaceous earth in bulk stored wheat. **Ciência Rural**, Santa Maria (Cidade opcional), v. 38, n. 8, p.2103-2108, nov. 2008 . Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782008000800002&lng=pt&nrm=iso>. Accessed: Mar. 18, 2009. doi: 10.1590/S0103-84782008000800002.

SENA, D. A. et al. Vigor tests to evaluate the physiological quality of corn seeds cv. 'Sertanejo'. **Ciência Rural**, Santa Maria , v. 47, n. 3, e20150705, 2017 . Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782017000300151&lng=pt&nrm=iso>. Accessed: Mar. 18, 2017. Epub 15-Dez-2016. doi: 10.1590/0103-8478cr20150705 (Artigo publicado eletronicamente).

11.5. Resumos:

RIZZARDI, M.A.; MILGIORANÇA, M.E. Avaliação de cultivares do ensaio nacional de girassol, Passo Fundo, RS, 1991/92. In: JORNADA DE PESQUISA DA UFSM, 1., 1992, Santa Maria, RS. **Anais...** Santa Maria : Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, 1992. V.1. 420p. p.236. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

11.6. Tese, dissertação:

COSTA, J.M.B. **Estudo comparativo de algumas características digestivas entre bovinos (Charolês) e bubalinos (Jafarabad)**. 1986. 132f. Monografia/Dissertação/Tese (Especialização/ Mestrado/Doutorado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

11.7. Boletim:

ROGIK, F.A. **Indústria da lactose**. São Paulo : Departamento de Produção Animal, 1942. 20p. (Boletim Técnico, 20). (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

11.8. Informação verbal:

Identificada no próprio texto logo após a informação, através da expressão entre parênteses. Exemplo: ... são achados descritos por Vieira (1991 - Informe verbal). Ao final do texto, antes das Referências Bibliográficas, citar o endereço completo do autor (incluir E-mail), e/ou local, evento, data e tipo de apresentação na qual foi emitida a informação.

11.9. Documentos eletrônicos:

MATERA, J.M. **Afecções cirúrgicas da coluna vertebral: análise sobre as possibilidades do tratamento cirúrgico**. São Paulo : Departamento de Cirurgia, FMVZ-USP, 1997. 1 CD. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

GRIFON, D.M. Arthroscopic diagnosis of elbow displasia. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prague, Czech Republic. **Proceedings...** Prague: WSAVA, 2006. p.630-636. Online. Available from: <<http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture22/Griffon1.pdf?LA=1>>. Accessed: Mar. 18, 2005 (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

UFRGS. **Transgênicos**. Zero Hora Digital, Porto Alegre, 23 mar. 2000. Especiais. Online. Available from: <<http://www.zh.com.br/especial/index.htm>>. Accessed: Mar. 18, 2001 (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

ONGPHIPHADHANAKUL, B. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. **Maturitas**, (Ireland), v.34, n.2, p.179-184, Feb 15, 2000. Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. Online. Available from: <<http://www.Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm>>. Accessed: Mar. 18, 2007.

MARCHIONATTI, A.; PIPPI, N.L. Análise comparativa entre duas técnicas de recuperação de úlcera de córnea não infectada em nível de estroma médio. In: SEMINARIO LATINOAMERICANO DE CIRURGIA VETERINÁRIA, 3., 1997, Corrientes, Argentina. **Anais...** Corrientes : Facultad de Ciencias Veterinarias - UNNE, 1997. Disquete. 1 disquete de 31/2. Para uso em PC. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

12. Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados figuras e terão o número de ordem em algarismos arábicos. A revista não usa a denominação quadro. As figuras devem ser disponibilizadas individualmente por página. Os desenhos figuras e gráficos (com largura de no máximo 16cm) devem ser feitos em editor gráfico sempre em qualidade máxima com pelo menos 300 dpi em extensão .tiff. As tabelas devem conter a palavra tabela, seguida do número de ordem em algarismo arábico e não devem exceder uma lauda.
13. Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade do(s) autor(es).
14. Será obrigatório o cadastro de todos autores nos metadados de submissão. O artigo não tramitará enquanto o referido item não for atendido. Excepcionalmente, mediante consulta prévia para a Comissão Editorial outro expediente poderá ser utilizado.
15. Lista de verificação (Checklist [.doc](#), [.pdf](#)).
16. Os artigos serão publicados em ordem de aprovação.
17. Os artigos não aprovados serão arquivados havendo, no entanto, o encaminhamento de uma justificativa pelo indeferimento.
18. Em caso de dúvida, consultar artigos de fascículos já publicados antes de dirigir-se à Comissão Editorial.
19. Todos os artigos encaminhados devem pagar a [taxa de tramitação](#). Artigos reencaminhados (**com decisão de Reject and Resubmit**) deverão pagar a taxa de tramitação novamente. Artigos arquivados por **decurso de prazo** não terão a taxa de tramitação reembolsada.
20. Todos os artigos submetidos passarão por um processo de verificação de plágio usando o programa “Cross Check”.

ANEXO B – Normas para publicação da Pesquisa Veterinária Brasileira

A submissão de artigos à revista “Pesquisa Veterinária Brasileira” (PVB) deve ser feita em Word, através do Sistema ScholarOne, link <<https://mc04.manuscriptcentral.com/pvb-scielo>>

A tramitação somente pode ter início se o seu artigo estiver rigorosamente dentro das normas de apresentação da revista, de acordo com as Instruções aos Autores, o modelo no site da revista e os últimos fascículos publicados (www.pvb.com.br). Na verificação de falhas de apresentação, o artigo será devolvido aos autores para as devidas correções.

Os autores devem submeter seus artigos em inglês ou em português, mas sempre com um Resumo em português. No caso que artigos escritos em português sejam aceitos pelos revisores, estes artigos serão enviados aos respectivos autores para que esses procedam com a tradução para o inglês e devolução, com o Resumo em português, e de um certificado da conversão da língua, dentro de um prazo dado para isso. **Pois todos os artigos serão publicados em inglês.**

O texto deve ser formatado, em todos os pormenores, de acordo com as normas de apresentação da revista (www.pvb.com.br).

Se o artigo for submetido fora das normas de apresentação, a tramitação somente ocorrerá após as devidas correções feitas pelo autor.

A PVB publica Artigos Originais, Artigos de Revisão Crítica e Tópicos de Interesse Geral; não publica artigos com a denominação de Short Communications.

Os Artigos Originais devem conter resultados de pesquisa ainda não publicados ou submetidos para outros periódicos.

Artigos de Revisão de Literatura, submetidos a convite, devem constituir-se de análise crítica, de assuntos na área de experiência dos autores, isto é, quando os autores já tiverem publicado anteriormente artigos sobre o assunto.

Os raros Tópicos de Interesse Geral devem constituir-se de assuntos de grande importância atual baseado na vasta experiência dos autores.

As opiniões e conceitos emitidos nos artigos submetidos são de responsabilidade dos autores. O Conselho Editorial da PVB, com a assistência da Assessoria Científica, pode sugerir ou solicitar modificações. Os artigos submetidos são avaliados pelos pares (peer review) e, aceitos para publicação com dois pareceres favoráveis, ou rejeitados por dois pareceres desfavoráveis.

Os direitos autorais dos artigos aceitos para publicação permanecem com os autores.

Na ocasião do envio da comunicação de aceite, o(a) autor(a) para correspondência, será cobrada a taxa de publicação (*paper charge*) no valor de R\$ 1.500,00 por artigo.

1. Os artigos devem ser organizados em TÍTULO, ABSTRACT, RESUMO, INTRODUÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS, DISCUSSÃO, CONCLUSÕES (de preferência os últimos três separadamente), Agradecimentos e REFERÊNCIAS:

a) O TÍTULO deve ser conciso e indicar o conteúdo do artigo; pormenores de identificação científica devem ser colocados em MATERIAL E MÉTODOS.

b) O(s) Autor(es) com numerosos primeiros nomes e sobrenomes, deve(m) padronizar o seu “nome para publicações científicas”, como por exemplo: Cláudio Severo Lombardo de Barros, escreve Cláudio S.L. Barros ou Barros C.S.L.; Franklin Riet-Correa Amaral

escreve Franklin Riet-Correa ou Riet-Correa F. **Os artigos devem ter no máximo 8 (oito) autores.** O autor para correspondência deve ser um autor que garante o contato com o Conselho Editorial da PVB. Asteriscos de chamadas para o rodapé devem ser mais uma vez elevados (sobrescritos), para aparecerem maiores e mais nítidos.

c) O **Cabeçalho do ABSTRACT** deve conter, além dos nomes dos autores abreviados invertidos, o ano, o TÍTULO, o endereço postal do laboratório (inclusive o CEP) ou instituição principal onde foi desenvolvida a pesquisa. Endereços postais brasileiros não devem ser traduzidos para o inglês, mesmo em artigos escritos na língua inglesa, a fim de evitar dificuldade na postagem. Devem-se conferir os nomes dos autores do artigo e do Cabeçalho do Abstract para evitar discrepâncias.

d) O **Rodapé da primeira página** deve conter os endereços profissionais postais completos dos autores (evitando-se traços horizontais), na língua do país do respectivo autor (em português, espanhol, inglês) e seus e-mails; o e-mail do autor para correspondência deve ser sublinhado. Os sinais de chamada para os nomes dos autores devem ser números arábicos, colocados em sobrescrito, sem o uso automático de “Inserir nota de fim”, do Word (essas chamadas devem ser contínuas por todo artigo, isto é, em todas as notas de rodapé das outras páginas).

e) O **ABSTRACT** deve ser uma versão do RESUMO, mas pode ser mais explicativo, seguido de “INDEX TERMS” que devem incluir termos do título, por não se tratar somente de “ADDITIONAL INDEX TERMS”.

f) O **RESUMO** deve conter o que foi feito e estudado, indicando a metodologia e dando os mais importantes resultados e conclusões, seguido dos “TERMOS DE INDEXAÇÃO” que incluem termos do título, por não se tratar somente de “TERMOS DE INDEXAÇÃO ADICIONAIS”.

g) A **INTRODUÇÃO** deve ser breve, com citação bibliográfica específica sem que a mesma assuma importância principal e deve finalizar com a indicação do objetivo do artigo.

h) **MATERIAL E MÉTODOS** deve reunir a totalidade dos dados que permitam o desenvolvimento de trabalho semelhante por outros pesquisadores.

i) Em **RESULTADOS** devem ser apresentados concisamente os dados obtidos.

j) Na **DISCUSSÃO** devem ser confrontados os resultados diante da literatura. Não convém mencionar artigos em desenvolvimento ou planos futuros, de modo a evitar uma obrigação do autor e da revista de publicá-los.

k) **CONCLUSÕES** devem basear-se somente nos resultados obtidos e devem ser apresentados em diferentes parágrafos (uma Conclusão somente deve ser apresentada em parágrafo único).

l) Os **Agradecimentos** não devem aparecer no texto ou em notas de rodapé; devem ser sucintos e colocados antes da Lista de Referências.

m) A Lista de **REFERÊNCIAS** deve incluir todas as citações apresentadas no texto e que tenham servido como fonte para consulta. A Lista deve ser ordenada alfabética e cronologicamente, pelo sobrenome do primeiro autor, seguido de todos os demais autores (em caixa alta e baixa), do ano, do título da publicação citada, e abreviado (por extenso em casos de dúvida) o nome do periódico. Sugerimos consultar exemplos dos últimos fascículos (www.pvb.com.br).

(**Notem:** (1) As Referências citadas no texto devem ser colocadas em ordem cronológica, mas alfabética tratando-se de referências do mesmo ano; (2) Quando utilizados programas de formatação (p.ex. Endnote X7), remover o fundo automático cinzento antes da submissão, para não dificultar eventuais correções).

2. Na elaboração do texto devem ser atendidas as seguintes normas:

a) Fonte **Cambria, corpo 10, entrelinha simples; página formato A4, com 2cm de margens** (superior, inferior, esquerda e direita), texto corrido em uma coluna justificada, com as Legendas das Figuras no final (logo após a Lista de REFERÊNCIAS) sem repetir as legendas junto com as Figuras.

b) ABSTRACT e RESUMO serão escritos em um só parágrafo corrente e não devem conter citações bibliográficas.

c) A redação dos artigos deve ser concisa, com a linguagem, tanto quanto possível, no passado e impessoal.

d) Os nomes científicos usados no manuscrito devem ser apresentados por extenso (p.ex. *Palicourea marcgravii*), no início de cada capítulo (TÍTULO, ABSTRACT, RESUMO, INTRODUÇÃO, etc.), quando aparecem pela primeira vez, seguido da abreviação do gênero (p.ex. *P. marcgravii*).

e) Nos títulos dos Quadros e nas Legendas das Figuras os nomes científicos devem ser apresentados por extenso, já que estes são independentes do texto.

f) No texto, os sinais de chamada para notas de rodapé devem ser números arábicos colocados em sobrescrito após a palavra ou frase que motivou a nota. Essa numeração será contínua por todo o artigo; as notas deverão ser lançadas ao pé da página em que estiver o respectivo número de chamada, sem o uso do “Inserir nota de fim”, do Word.

Notem: para evitar a separação em duas linhas, os numerais devem ser apresentados junto com suas unidades, ou seja, sem espaçamento, por exemplo: 100ppm, 10mm, 50cm, 18x10cm, (P<0,05), 15h; de conveniência quando seguida de letra alta (35 kg ou 35kg, 4 h ou 4h). A abreviação de número é “n^o” e não “n^o”; grau Celsius é “°C” e não “°C”.

g) Os Quadros (não usar o termo Tabela) e as Figuras devem ser citados no texto, pelos respectivos números, em ordem crescente e devem ser submetidos separadamente do texto!

h) Siglas e abreviações das instituições, ao aparecerem pela primeira vez, deverão ser colocadas entre parênteses, após o nome da instituição por extenso;

i) Citações bibliográficas serão feitas pelo sistema “autor e ano”, p.ex. (Caldas 2005); artigos de até dois autores serão citados pelos nomes dos dois (Pedroso & Pimentel 2013); e com mais de dois, pelo nome do primeiro, seguido de “et al.”, mais o ano (Brito et al. 2015); se dois artigos não se distinguem, a diferenciação será feita através do acréscimo de letra minúscula ao ano (Barros 2017a, 2017b). A ordem de citação deve ser cronológica (Barbosa et al. 2003, Armién et al. 2004).

j) **Recomenda-se consultar na íntegra todos os artigos citados**; se isto não for possível, deve-se colocar no texto a referência original (não consultada na íntegra) seguida do ano, p.ex. (Bancroft 1921); na Lista de Referências deve ser incluída a referência original como: Bancroft 1921. título. ... periódico. (Apud Suvarna & Layton 2013). A referência consultada também deve ser incluída na Lista de Referências.

k) O uso de “comunicação pessoal” e de “dados não publicados” deve ser feito apenas em casos excepcionais; no texto com citação de Nome e Ano, e na Lista de Referências como: Barbosa 2016. Comunicação pessoal (Universidade Federal do Pará, campus Castanhal).

l) As **Legendas das Figuras** devem conter informações suficientes para sua compreensão (independente do texto); e devem ser precedidas de “Fig.” seguida do número sem espaço, p.ex. “Fig.8. ...”. Para elaboração das legendas sugerimos consultar exemplos nos últimos fascículos (www.pvb.com.br).

(Notem: Na legenda de Figuras compostas deve-se colocar a letra de cada “subfigura” em **negrito** com parênteses claros antes do texto correspondente e devem ser mencionados letras ou sinais, que estão dentro de cada “subfigura”, em parêntese e claros após o respectivo texto da legenda.)

m) O Título dos **Quadros** devem ser em **negrito**, sem ponto, e a “garganta” (título das colunas) deve ser escrita em claro e separada por dois traços longos horizontais; o Título dos

Quadros e da “garganta” devem ser escritas em caixa alta e baixa. Os Quadros (não usem o termo Tabela) devem conter os resultados mais relevantes. Não há traços verticais, nem fundos cinzentos; excepcionalmente pode conter traços horizontais. Os sinais de chamada serão alfabéticos, começando, com “a” em cada Quadro. As chamadas de rodapé deverão ser lançadas logo abaixo do Quadro respectivo, do qual serão separadas por um traço curto à esquerda; e devem evitar números arábicos. Os títulos não têm ponto no final, ao passo que as legendas terminam com um ponto. Os Quadros devem ser apresentados em Word e ser editáveis, a fim de inserirmos eventuais alterações de apresentação, dentro das normas da revista.

n) Dados complexos devem ser expressos por Gráficos (devem ser chamados de **Figuras**). Os gráficos devem ser produzidos em 2D, sem fundo e sem linhas horizontais.

3. Todas as referências citadas no texto devem ser incluídas na Lista de Referências e vice-versa; na revisão final do artigo pelos autores, antes da submissão, isto deve ser conferido criteriosamente, para evitar discrepâncias (o sistema ScholarOne bloqueia automaticamente artigos com discrepâncias).

Exemplos de Referências:

➤ Artigos publicados em periódicos:

Pavarini S.P., Soares M.P., Bandarra P.M., Gomes D.C., Bandinelli M.B., Cruz C.E.F. & Driemeier D. 2011. Mortes súbitas causadas por *Amorimia exotropa* (Malpighiaceae) no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 31(4):291-296.

Hooiveld M., Smit L.A., Wouters I.M., Van Dijk C.E., Spreeuwenberg P., Heederik D.J. & Yzermans C.J. 2016. Doctor-diagnosed health problems in a region with a high density of concentrated animal feeding operations: a cross-sectional study. *Environ. Health* 17:15-24.

(Notem: Os iniciais dos autores devem ser colocados sem espaço. O sinal “&” é usado para separar o penúltimo do último autor. As primeiras letras das palavras do título de artigos publicados em periódicos científicos devem ser de preferência minúsculas. A palavra “Revista” deve ser abreviada como “Revta” em diferença a “Rev.”, do inglês “Review”. Deve-se indicar o número do respectivo volume do periódico e, se possível, também do fascículo. Somente abreviações tem um ponto, exceto as que terminam com a última letra da palavra em extenso. O traço entre as páginas é curto (-) e não comprido. Não devem ser usados “pontovírgulas” (;) em lugar de vírgulas.

➤ Livros:

Tokarnia C.H., Brito M.F., Barbosa J.D., Peixoto P.V. & Döbereiner J. 2012. *Plantas Tóxicas do Brasil para Animais de Produção*. 2ª ed. Helianthus, Rio de Janeiro, p.305-348.

Marsh P. & Martin M. 1992. *Oral Microbiology*. 3rd ed. Chapman and Hall, London, p.167-196.

(Notem: A primeira letra de termos do título de livros deve ser maiúscula. Devem ser mencionadas as páginas que foram consultadas, em vez do total de páginas do livro.)

➤ Capítulos de livros:

Barros C.S.L. 2007. Doenças víricas: leucose bovina, p.159-169. In: Riet-Correa F., Schild A.L., Lemos R.A.A. & Borges J.R.J. (Eds), Doenças de Ruminantes e Equídeos. Vol.1. 3ª ed. Pallotti, Santa Maria.

Tokarnia C.H., Brito M.F., Barbosa J.D., Peixoto P.V. & Döbereiner J. 2012. Plantas que afetam o funcionamento do coração, p.27-94. In: Ibid. (Eds), Plantas Tóxicas do Brasil para Animais de Produção. 2ª ed. Helianthus, Rio de Janeiro.

(Notem: As primeiras letras das palavras do título de capítulos de livros são minúsculas, mas as de livros são maiúsculas.)

➤ Dissertações e Teses:

Silva R.M.M. 2016. Prevalência, identificação e distribuição das lesões abscedativas em caprinos e ovinos abatidos em um matadouro frigorífico no Estado da Bahia. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas. 56p.

Sant'Ana V.A.C. 2004. Proteinograma do leite de vacas: padrões e variabilidade. Tese de Doutorado, Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, SP. 161p.

(Notem: (1) Deve-se evitar se referir a Dissertações ou Teses em vez de aos artigos baseados nas mesmas e publicados em periódicos científicos que são de mais fácil acesso. (2) Não deve-se tentar de publicar o texto de Dissertação ou Tese praticamente na íntegra sem escrever um artigo conciso de seus resultados.)

➤ Resumos publicados em eventos:

Mendonça F.S., Almeida V.M., Albuquerque R.F., Chaves H.A.S., Silva Filho G.B., Braga T.C., Lemos B.O. & Riet Correa F. 2016. Paralisia laríngea associada à deficiência de cobre em caprinos no semiárido de Pernambuco (IX Endivet, Salvador, BA). Pesq. Vet. Bras. 36(Supl.2):50-51. (Resumo)

Pierezan F., Lemos R.A.A., Rech R.R., Rissi D.R., Kommers G.D., Cortada V.C.L.M., Mori A.E. & Barros C.S.L. 2007. Raiva em equinos. Anais XIII Encontro Nacional de Patologia Veterinária, Campo Grande, MS, p.145-146. (Resumo)

(Notem: Evitar na consulta o uso de Resumos ao invés de artigos na sua íntegra!)
