

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC
CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM MEDICINA VETERINÁRIA - PRORES
APRIMORAMENTO EM ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA

AMANDA BOENO RIVA

**AVALIAÇÃO ANALGÉSICA E SEDATIVA DE DOIS PROTOCOLOS EM
COELHOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA ELETIVA**

**LAGES, SC
2019**

AMANDA BOENO RIVA

**AVALIAÇÃO ANALGÉSICA E SEDATIVA DE DOIS PROTOCOLOS EM
COELHOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA ELETIVA**

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agroveterinárias na Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito para conclusão da Residência em Anestesiologia Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes

**LAGES, SC
2019**

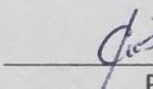
FOLHA DE APROVAÇÃO

Amanda Boeno Riva

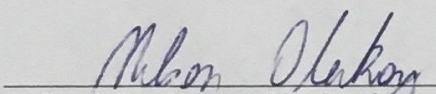
AVALIAÇÃO ANALGÉSICA E SEDATIVA DE DOIS PROTOCOLOS EM COELHOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA ELETIVA.

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Medicina Veterinária do CAV/UDESC, na área de concentração em Anestesiologia Veterinária, como requisito parcial para obtenção do título de "**Residente em Medicina Veterinária**".

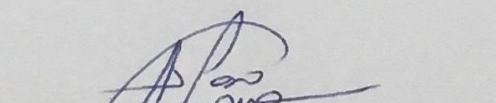
BANCA EXAMINADORA



PRESIDENTE
Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes
Professor Orientador



Prof. Dr. Nilson Oleskovicz
Examinador 1



Prof. Dr. Ademir Cassiano da Rosa
Examinador 2

Lages, 30 de Julho de 2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me guiar sempre para as melhores escolhas, que mesmo nos momentos de desânimo, me acalmou e me fez confiar que tudo estava do jeito que ele planejou, fortalecendo minha fé e iluminando meus pensamentos para lutar pelos meus objetivos.

Aos meus pais, Gilmar e Maria Helena, por me apoiarem a cada decisão, às vezes até sem entender o porquê deveria continuar me especializando e buscando mais conhecimento, estiveram do meu lado, me oferecendo todo suporte para conclusão desta fase. Vocês são os responsáveis por mais esta conquista, são minha inspiração e me fazem ser forte.

A minha irmã Priscila, pelo amor que me dedica e por sempre querer que alcance o topo, que me idolatra e me faz sempre dar o melhor de mim em tudo, que me ensina ser uma pessoa do bem e me entende quando não posso estar presente devido aos estudos.

Ao meu orientador, Prof Dr. Aury Nunes de Moraes, que me acolheu pelo seu dom de mestre, por me ensinar não apenas sobre Anestesiologia, mas como ser um ser humano melhor. Por me abraçar como um pai e me motivar a continuar sempre que pensei em desistir. Por todo incentivo em realizar um projeto de pesquisa, além de toda disponibilidade de tempo e suporte financeiro na execução do projeto.

Ao setor de Anestesiologia, aos professores Nilson, Ademir, Renato, aos doutorandos Samuel, Felipe, Luara e a mestrandia Karen, foram vocês que me tornaram a profissional que sou, agradeço imensamente a cada ensinamento passado, a todos os plantões que estiveram ao meu lado, aos conselhos, a parceria e principalmente a amizade construída.

Em especial, ao doutorando Felipe Comassetto, por me pegar pela mão na organização e execução desta pesquisa, por toda paciência até a entrega para banca, por me suportar com meus dias de mau humor, pelas risadas e momentos de distração, você é um amigo que quero levar para a eternidade.

A minha R1, Taiane, que tem me ajudado muito desde que entrou na residência, com você minha rotina ficou mais divertida e mais leve. Nesse tempo posso dizer que aprendi muito com você e espero ter contribuído em seu crescimento profissional também. Obrigada por me entender nos dias ruins e pela parceira diária.

A equipe do Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV), professores, residentes, enfermeiros, estagiários e funcionários, agradeço a todos os momentos em que trabalhamos como uma equipe, pensando no bem do paciente, passando por cada etapa essencial para atingir um resultado de sucesso.

Aos bolsistas, Giovanna, Dany, Maria e Léo, pelos cuidados diários com os “coelhuxos”, tornaram essa fase mais fácil. Aos voluntários, Samuel Ronchi, Gabriela Conterno, Kelly Motta, Ana Dalmina, agradeço toda ajuda e disponibilidade de tempo.

Aos meus amigos, Ricardo, Letícia, Thaís, Amanda, Deydre, Bianca, Deise, Léo, Iliane, Pedro e meus afilhados, Caio e Benício, vocês me suportaram em momentos de estresse, me ouviram e me acalmaram, proporcionando momentos maravilhosos juntos. Obrigada pela amizade e parceria, vou sentir muita saudade de todos vocês.

À Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), por proporcionar o Programa de Residência em Medicina Veterinária. Agradeço ao grupo de pesquisa do setor de Anestesiologia (ANEST/VET/CAV), por disponibilizar a estrutura para realização do projeto.

Por fim, agradeço a todos os animais que me permitiram aprender durante o período de residência, minimizando as suas dores e sofrimentos através da anestesia. Por eles o meu sincero respeito e gratidão.

RESUMO

RIVA, Amanda Boeno. **Avaliação analgésica e sedativa de dois protocolos em coelhos submetidos à orquiectomia eletiva**. 2019, 38f. Monografia (Especialização) - Residência em Medicina Veterinária: Anestesiologia Veterinária, Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Residência em Medicina Veterinária. Lages, 2019.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos analgésicos e sedativos de dois protocolos em coelhos submetidos à orquiectomia eletiva, a fim de apontar o protocolo anestésico mais seguro e eficaz, promovendo uma contenção química adequada. O estudo foi aprovado pelo comitê de Ética no Uso Animal (CEUA) sob protocolo 5214300418. Foram utilizados 15 coelhos, machos, mestiços, com 10 meses de idade, pesando em média $4,1 \text{ kg} \pm 0,75 \text{ kg}$, considerados hígidos. Os animais foram alocados aleatoriamente em dois grupos: grupo cetamina/midazolam/metadona (GMET, $n=7$), os quais receberam 15 mg/kg de cetamina, 2 mg/kg de midazolam e 2 mg/kg de metadona, e o grupo cetamina/midazolam/morfina (GMOR, $n=8$) os quais receberam 15 mg/kg de cetamina, 2 mg/kg de midazolam e 2 mg/kg de morfina, administrados na mesma seringa pela via intramuscular. Em associação ao protocolo, todos os animais receberam bloqueio anestésico local intratesticular com lidocaína, a fim de proporcionar adequada analgesia. Os parâmetros avaliados incluíam a monitoração da frequência cardíaca (FC – bat/min), frequência respiratória (f – mov/min), saturação parcial de oxigênio na hemoglobina (SpO_2 – %), pressão arterial sistólica (PAS – mmHg), média (PAM – mmHg) e diastólica (PAD – mmHg), temperatura retal (TR °C), além de valores hemogasométricos e avaliação do grau de sedação. Os momentos de avaliação foram em M-15 (basal), M0 (15 minutos após administração dos protocolos), M1 (5 minutos após bloqueio local), M2 e M3 (durante a cirurgia) e M4 (final da cirurgia). Os tempos para latência, cirurgia e recuperação também foram registrados. Os tempos para latência, cirurgia e recuperação foram registrados. A análise estatística foi realizada e as diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,05$. Em relação aos parâmetros frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), não houve diferenças estatísticas significativas, mostrando que ambos os protocolos são seguros, devido a melhor estabilidade cardiovascular. Já a frequência respiratória (f) houve diferenças significativas em ambos os grupos entre os momentos, quando comparado ao basal, sendo que em M1, uma diminuição de 84,6% para GMOR, e 92,8% para GMET, foram evidenciadas, além da necessidade de intubação orotraqueal para quatro coelhos em GMET. Sobre as variáveis hemogasométricas, acidemia foi observada em M2 e M4, além de maiores valores para pressão arterial de gás carbônico e bicarbonato para GMET em relação ao M-15. O tempo de latência e recuperação total foi de $3,75 \pm 2,25$ e $74,38 \pm 54,22$ para GMOR e de $2,86 \pm 0,90$ e $88,29 \pm 18,67$ minutos para GMET, respectivamente, com diferença estatística entre grupos. Na avaliação da pontuação total para o grau de sedação (Fig. 1), a pontuação máxima observada foi de 9,5 e 11 pontos para GMOR e GMET, respectivamente, indicando maior grau de sedação para GMET. Em relação ao relaxamento muscular e ausência de resposta aos

estímulos durante o período trans-operatório, detectou-se pontuação máxima de três pontos para ambos os grupos em todos os momentos de avaliação, indicando adequada contenção química. Conclui-se, que ambos os protocolos utilizados nesse estudo promoveram grau de sedação intenso, com ótimo relaxamento muscular e ausência de resposta a estímulos, sendo eficazes para a realização do procedimento de orquiectomia eletiva em coelhos. Em relação aos parâmetros cardiorrespiratórios e hemogasométricos o protocolo cetamina/midazolam/morfina mostrou-se seguro desde que ocorra uma adequada monitoração e suplementação de O₂, enquanto que o protocolo cetamina/midazolam/metadona mostrou maior depressão respiratória, sugerindo novos estudos para pesquisar doses menores de metadona, a fim de reduzir os efeitos indesejáveis como observado neste estudo.

Palavras-chave: metadona, opioides, coelhos, contenção química, orquiectomia eletiva.

ABSTRACT

RIVA, Amanda Boeno. **Analgesic and sedative evaluation of two protocols in rabbits submitted to elective orchiectomy**. 2019, 38f. Monograph (Specialization) - Residency in Veterinary Medicine: Veterinary Anesthesiology, Santa Catarina State University. Residency Program in Veterinary Medicine. Lages, 2019.

The objective of this study was to evaluate the analgesic and sedative effects of two protocols in rabbits submitted to elective orchiectomy in order to point out the safest and most effective anesthetic protocol, promoting adequate chemical containment. The study was approved by the Animal Use Ethics Committee (CEUA) under protocol 5214300418. Fifteen 10-month-old male rabbits weighing $4.1 \text{ kg} \pm 0.75 \text{ kg}$ were considered healthy. The animals were randomly allocated to two groups: ketamine/midazolam/methadone group (GMET, $n = 7$), which received 15 mg/kg ketamine, 2 mg/kg midazolam and 2 mg/kg methadone, and the group ketamine/midazolam/morphine (GMOR, $n = 8$) who received 15 mg/kg ketamine, 2 mg/kg midazolam and 2 mg/kg morphine administered intramuscularly to the same syringe. In association with the protocol, all animals received intratesticular local anesthetic block with lidocaine to provide adequate analgesia. The parameters evaluated included heart rate monitoring (HR - bat/min), respiratory rate (f - mov/min), partial hemoglobin oxygen saturation (SpO_2 - %), systolic blood pressure (SBP - mmHg), mean (PAM - mmHg) and diastolic (DBP - mmHg), rectal temperature ($\text{TR}^\circ \text{C}$), hemogasometric values and sedation grade evaluation. The evaluation moments were M-15 (baseline), M0 (15 minutes after protocol administration), M1 (5 minutes after local block), M2 and M3 (during surgery) and M4 (end of surgery). Times for latency, surgery, and recovery were also recorded. The times for latency, surgery and recovery were recorded. Statistical analysis was performed and differences were considered significant when $P < 0.05$. Regarding the heart rate (HR), systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean (PAM) parameters, there were no statistically significant differences, showing that both protocols are safe due to better cardiovascular stability. As for the respiratory rate (f) there were significant differences in both groups between the moments, when compared to the baseline, and in M1, a decrease of 84.6% for GMOR, and 92.8% for GMET, were evidenced, of the need for orotracheal intubation for four rabbits in GMET. Regarding hemogasometric variables, acidemia was observed in M2 and M4, in addition to higher values for blood pressure of carbon dioxide and

bicarbonate for GMET compared to M-15. The latency and total recovery time were 3.75 ± 2.25 and 74.38 ± 54.22 for GMOR and 2.86 ± 0.90 and 88.29 ± 18.67 minutes for GMET, respectively, statistical difference between groups. In the evaluation of the total score for the degree of sedation, the maximum observed score was 9.5 and 11 points for GMOR and GMET, respectively, indicating a higher degree of sedation for GMET. Regarding muscle relaxation and lack of response to stimuli during the transoperative period, a maximum score of three points was detected for both groups at all evaluation times, indicating adequate chemical containment. It is concluded that both protocols used in this study promoted intense sedation degree, with excellent muscle relaxation and lack of response to stimuli, being effective for performing elective orchiectomy procedure in rabbits. Regarding cardiorespiratory and hemogasometric parameters, the ketamine/midazolam/morphine protocol was safe as long as adequate monitoring and O₂ supplementation occurred, while the ketamine/midazolam/methadone protocol showed greater respiratory depression, suggesting further studies to investigate lower doses methadone in order to reduce undesirable effects as observed in this study.

Keywords: methadone, opioids, rabbits, chemical restraint, elective orchiectomy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - (A) Contenção física com auxílio de uma toalha; na seta, tricotomia de ambas as orelhas para acesso arterial e venoso; (B) inserção de cateter periférico na artéria marginal da orelha para realização do acesso arterial. 20
- Figura 2** - Monitor multiparamétrico (Datex-Ohmeda 9100C), utilizado para monitoração dos parâmetros fisiológicos. 21
- Figura 3** - Suplementação com Oxigênio 100% através de máscara facial em coelho submetido a procedimento de orquiectomia eletiva. 22
- Figura 4** - (A) Bloqueio intratesticular; (B) Início da cirurgia; (C) Pinçamento testicular. 23
- Figura 5** - Avaliação de postura após administração dos tratamentos; (A) decúbito lateral em coelho; (B) sem resistência ao rolamento dorsal. 31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores médios e desvio padrão dos parâmetros: FC (frequência cardíaca), f (frequência respiratória), SpO₂ (saturação parcial de oxigênio), PAS (pressão arterial sistólica), PAM (pressão arterial média), PAD (pressão arterial diastólica) e TR (temperatura retal), em coelhos após a administração de cetamina-midazolam-morfina (GMOR), ou cetamina-midazolam-metadona (GMET), para procedimento de orquiectomia eletiva, avaliados em M-15, M0, M1, M2, M3 e M4 (basal, após administração do protocolo anestésico, início da cirurgia, pinçamento do primeiro funículo, pinçamento do segundo funículo e término da cirurgia, respectivamente)..... 25

Tabela 2 - Valores médios e desvio padrão dos dados hemogasométricos, avaliando: pH, pressão parcial de oxigênio (PaO₂), pressão parcial de dióxido de carbono (PACO₂), saturação de oxigênio (SO₂), bicarbonato (HCO₃⁻), excesso de base (EB) (mmol/L), sódio (Na⁺), potássio (K⁺), cálcio (Ca⁺), cloro (Cl⁻) e ânion gap (AG), em coelhos após a administração de cetamina-midazolam-morfina (GMOR), ou cetamina-midazolam-metadona (GMET), para procedimento de orquiectomia eletiva, avaliados em M-15, M0, M2 e M4 (basal, após administração do protocolo anestésico, pinçamento do primeiro funículo e término da cirurgia, respectivamente). 28

Tabela 3 - Escala de sedação proposta por Bellini et al (2014), avaliando postura, resistência ao enrolamento dorsal, tônus mandibular e reflexo palpebral, em coelhos após a administração de cetamina-midazolam-morfina (GMOR), ou cetamina-midazolam-metadona (GMET), nos momentos M0, M1, M2, M3, M4, para procedimento de orquiectomia eletiva..... 30

Tabela 4 - Escala de sedação adaptada de Comassetto et al (2014), avaliando o grau de relaxamento muscular e resposta à estímulos no transoperatório (nos momentos M2, M3, M4), em coelhos após a administração de cetamina-midazolam-morfina (GMOR), ou cetamina-midazolam-metadona (GMET), para procedimento de orquiectomia eletiva. 32

Tabela 5 - Valores médios e desvio padrão de tempo de latência (min.), tempo de cirurgia (min.), tempo para decúbito esternal (min.), tempo para deambulação (min.) e tempo para recuperação total (min), em coelhos após a administração de cetamina-midazolam-morfina (GMOR), ou cetamina-midazolam-metadona (GMET), para procedimento de orquiectomia eletiva..... 34

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I - Escala de sedação de Bellini et al. (2014) em coelhos..... 39

ANEXO II - Escala de sedação adaptada de Comassetto et al. (2014) em suínos 39

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT - 5-hidroxitriptamina
AG - aniôn gap
EB - excesso de base
BID - duas vezes ao dia
bpm – batimentos por minuto
 Ca^{+} - cálcio
CAV - Centro de Ciências Agroveterinárias
CEUA - Comitê de Ética e Bem-Estar-Animal
 Cl^{-} - cloro
f - frequência respiratória
FC - frequência cardíaca
 FiO_2 – fração inspirada de oxigênio
GMET - cetamina/midazolam/metadona
GMOR - cetamina/midazolam/morfina
 HCO_3 - bicarbonato
HCV - Hospital de Clínicas Veterinárias
 K^{+} - potássio
MPA - medicação pré-anestésica
mpm – movimentos por minuto
 Na^{+} - sódio
NMDA - *N*-metil D-aspartato
 O_2 – oxigênio
 PaCO_2 - pressão arterial de dióxido de carbono
PAD - pressão arterial diastólica
PAM – pressão arterial média
 PaO_2 - pressão arterial de oxigênio
PAS – pressão arterial sistólica
pH - potencial de hidrogênio
RCCP - ressuscitação cérebro-cardiopulmonar
SID - uma vez ao dia
SNC - sistema nervoso central
 SO_2 - saturação de oxigênio

SO_{2c} - saturação de oxigênio corrigida

SpO_2 - saturação periférica de oxigênio na hemoglobina

TR- temperatura retal

UDESC – Universidade do Estado de Santa Catarina

α - alfa

κ – kappa

μ – mu

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	15
1.1 OBJETIVO	19
1.2 HIPÓTESES	19
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	19
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
4. CONCLUSÃO	34
 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 35

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

O coelho é um animal que está ganhando popularidade entre as famílias como animal doméstico, diante disso, frequentemente atendido na rotina veterinária. Os tutores geralmente buscam o serviço veterinário com intuito de controle populacional, minimizando outros comportamentos indesejáveis.

Além disso, é uma espécie muito utilizada no ambiente de pesquisa, porém com o aumento da consciência sobre a importância da percepção pública do uso de modelos animais para pesquisa, o envolvimento de anestesiistas veterinários neste campo tem sido cada vez maior. Segundo Flecknell et al. (2017), há uma necessidade de refinar os experimentos, ou seja, reduzir a dor e o estresse ao mínimo que possa ser experimentado quando animais forem utilizados na pesquisa.

Os riscos de complicações anestésicas em coelhos, que cursam com mortalidade têm incidência elevada quando comparada a outros animais de companhia. Segundo Brodbelt et al. (2008), essa incidência varia de 1,39% em coelhos, em contrapartida, apenas 0,17% e 0,24% em cães e gatos respectivamente. Algumas particularidades estão associadas a este índice de morbidade e mortalidade anestésicas em coelhos, dentre elas, a dificuldade de intubação endotraqueal, devido às estruturas anatômicas que diminuem a visibilidade da laringe, impossibilitando uma intubação endotraqueal adequada, devido a isso, utiliza-se máscara laríngea reduzindo as complicações respiratórias (ENGBERS et al., 2016).

Uma técnica anteriormente bastante empregada para induzir anestesia em coelhos foi o uso de agentes voláteis gasosos, tais como o isoflurano. O uso de um único agente inalatório através de estudos mostrou-se não seguro, por não promover analgesia, além de ser extremamente irritante para as vias aéreas e olhos, causando estresse elevado aos animais (SIBBALDK, 2018).

A avaliação de novas técnicas anestésicas é de suma importância no intuito de se conhecer os possíveis efeitos indesejáveis que os fármacos podem causar. Portanto, a anestesia do tipo injetável é preferível para esta espécie, reduzindo o estresse causado na contenção física e promovendo efeitos farmacológicos satisfatórios (ORR et al., 2005). A anestesia dissociativa é utilizada rotineiramente na Medicina Veterinária em associação com fármacos agonistas α -2 adrenérgicos ou benzodiazepínicos (DIAS, 2014).

A cetamina é um agente dissociativo atualmente popular na anestesia de coelhos devido à facilidade de administração, baixo custo e boa qualidade de recuperação

demonstrando uma anestesia segura (HENKE et al., 2005; ORR et al., 2005; GRINT et al., 2008). Porém quando utilizada isoladamente, causa hipertonciedade muscular, taquicardia, aumento da resistência vascular periférica e da pressão intracraniana (FANTONI et al., 2002). Os protocolos mais utilizados baseiam-se na associação da cetamina a outros agentes, tais como os benzodiazepínicos, os opioides ou os agonistas alfa 2-adrenérgicos (HENKE et al., 2005; ORR et al., 2005).

A combinação diazepam e cetamina produz um bom relaxamento muscular e completa imobilização. Além disso, o diazepam diminui apenas a frequência respiratória, mas não a frequência cardíaca, enquanto a cetamina estimula o sistema cardiovascular, tornando essa combinação relativamente mais segura do que as combinações de cetamina com alfa 2-agonistas (OGUNTOYE et al., 2018).

Segundo Henke et al. (2005) citam que o midazolam, outro benzodiazepínico, apresenta algumas vantagens em relação ao diazepam, pois causa alterações hemodinâmicas e respiratórias mínimas, é solúvel em água e, portanto, pode ser misturado a outras substâncias solúveis em água em uma única seringa. Devido sua propriedade de solubilidade em água, não é irritante aos tecidos, tornando-o mais adequado para administração intramuscular (OGUNTOYE et al., 2018).

Em um estudo proposto por Bellini e seus colaboradores (2014), compararam os efeitos sedativos em coelhos da associação de dois protocolos, sendo um grupo cetamina e midazolam, na dose de 30mg/kg e 0,2 mg/kg, respectivamente, e o outro grupo, dexmedetomidina e midazolam, na dose de 25ug/kg e 0,2 mg/kg respectivamente, por via intramuscular, onde os animais foram submetidos à ultrassonografia abdominal, ambos os protocolos promoveram estabilidade cardiovascular, discreta depressão respiratória e sedação intensa, ocorrendo perda do reflexo de endireitamento dorsal, a qual permitiu a realização do exame, porém no grupo cetamina e midazolam, os reflexos oculares e tônus mandibular estavam presentes.

Outros estudos relatam doses variáveis de cetamina e associações diversas, como por exemplo, o estudo proposto por Orr et al. (2005), compararam o uso da cetamina na dose de 15mg/kg associada a medetomidina, variando de 0,25 – 0,5 mg/kg por via subcutânea e intramuscular, para procedimentos de orquiectomia e ovariectomia em coelhos. Como resultados, observaram que a via intramuscular promoveu período de latência dos fármacos menor do que pela via subcutânea, avaliado através da perda do reflexo de endireitamento, reflexos de retirada e pinçamento auricular. Além disso, o tempo de recuperação das fêmeas

foi menor, quando comparado aos machos. Isso ocorreu devido o tempo de cirurgia, que é mais longo em ovariectomias do que em orquiectomias eletivas, fazendo com que a concentração plasmática de cetamina estivesse mais baixa ao final do procedimento, no momento da reversão do α_2 agonista. Em ambos os grupos, a profundidade anestésica foi alcançada, a qual permitiu a intubação endotraqueal em todos os animais, minimizando efeitos respiratórios depressores, considerados assim protocolos seguros e eficazes.

Silva e seus colaboradores (2011), realizaram um estudo com dois protocolos para exame de ecocardiografia em coelhos, sendo um grupo a associação de cetamina e midazolam, nas doses de 20mg/kg e 2 mg/kg, respectivamente, pela via subcutânea, e o outro grupo apenas o uso de midazolam, na dose de 1 mg/kg, pela via intramuscular. Como resultado, ambos os protocolos foram efetivos para a realização do exame. Além disso, concluíram que o uso do midazolam isolado promoveu boa sedação, estabilidade da frequência cardíaca e mínima estimulação simpatomimética, não ocorrendo alterações das mensurações ecocardiográficas. Além destes, Pessoa (2014) relata doses que variam de 10 – 50 mg/kg de cetamina em coelhos, sendo possível o uso de doses menores, dependendo da via administrada e da associação a outros fármacos, promovendo o mesmo efeito desejável.

Devido à dificuldade de reconhecer a dor em coelhos, muitos protocolos anestésicos utilizados nessa espécie possuem analgesia inadequada (GRINT et al., 2008). Porém com a crescente preocupação em bem-estar animal, o controle da dor é fundamental e a classe dos opioides é a mais utilizada para analgesia em coelhos (OGUNTOYE et al., 2018). Conforme cita Capriglione et al. (2009), o uso do butorfanol melhora a analgesia trans e pós-operatória e pode ser utilizado de forma segura em protocolos com associação de cetamina, o qual promove um aumento na duração dos efeitos sedativos.

No entanto, os opioides tradicionais estão associados a certos efeitos colaterais, incluindo depressão respiratória, depressão mental, hipotermia, bradicardia e, às vezes, redução da motilidade do trato gastrointestinal em coelhos (LONGLEY, 2008). A morfina tem se mostrado eficaz analgésico em coelhos, produz seus efeitos principalmente como agonista opioide μ completo; entretanto, doses mais altas também podem resultar em efeitos agonistas no receptor κ , assim sendo efetiva para a dor leve à intensa (BARTER, 2011; KUKANICH, 2017). A dose recomendada de morfina varia de 2 – 5 mg/kg em coelhos, por via subcutânea ou intramuscular. (FLECKNELL et al., 2017; NOWLAND, 2017).

A metadona é um agonista opioide μ , com efeitos e potência semelhantes aos da morfina, além disso, exerce efeito como antagonista do receptor *N*-metil D-aspartato

(NMDA), o que pode torná-la um analgésico mais efetivo do que a morfina para alívio da dor crônica (KUKANICH, 2017). Porém há poucos estudos em relação à dose indicada, em um estudo proposto por Touzot et al. (2015) utilizou-se a dose de 2 mg/kg de metadona, por via subcutânea, em coelhos, para avaliação da eficácia analgésica e sedativa.

Neste sentido, pela ausência de literatura relacionada a protocolos seguros de sedação em coelhos, objetivou-se avaliar os parâmetros cardiorrespiratórios, hemogasométricos e qualidade de sedação das associações cetamina-midazolam-morfina ou cetamina-midazolam-metadona em coelhos submetidos à orquiectomia eletiva, buscando um protocolo seguro e eficaz que proporcione uma contenção química adequada.

1.1 OBJETIVO

Objetivou-se avaliar os efeitos analgésicos e sedativos através de parâmetros cardiorrespiratórios e hemogasométricos, da combinação de cetamina/midazolam/morfina ou cetamina/midazolam/metadona, em coelhos submetidos à orquiectomia eletiva, a fim de apontar o protocolo anestésico mais seguro e eficaz.

1.2 HIPÓTESES

Os animais que receberem cetamina/midazolam/metadona ou cetamina/midazolam/morfina apresentarão efetiva analgesia e sedação para a realização da orquiectomia eletiva.

Os animais que receberem cetamina/midazolam/metadona apresentarão maior instabilidade cardiorrespiratória, com maior probabilidade de apneia em relação aos animais do grupo cetamina/midazolam/morfina.

A associação de cetamina e midazolam em ambos os grupos proporcionará melhor qualidade de sedação e analgesia para o procedimento de orquiectomia eletiva a ser realizado.

Os animais do grupo cetamina/midazolam/morfina apresentarão menor tempo para recuperação total em relação ao grupo cetamina/midazolam/metadona.

Ambos os protocolos serão efetivos como contenção química, e proporcionarão elevados escores de sedação a qual permitirá a realização da orquiectomia eletiva nos coelhos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso Animal (CEUA) da instituição de origem (Protocolo 5214300418). Foram utilizados 15 coelhos, machos, mestiços, com 10 meses de idade, pesando em média $4,1 \text{ kg} \pm 0,75 \text{ kg}$, considerados hígidos (avaliados por meio de exame físico). Os animais foram ambientados durante quatro meses antes do procedimento a fim de se adaptarem ao manejo, os quais foram alojados em gaiolas individuais, próprias para a espécie, dentro de uma mesma baia no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) do CAV/UDESC. Além disso, recebiam água *ad libitum*, ração peletizada específica para a espécie e alimentação natural (folhas de couve e cenoura), duas vezes ao dia. Os animais foram vermifugados com ivermectina, na dose de 0,2 mg/kg, por via subcutânea,

aproximadamente um mês antes do procedimento. Os cuidados pré-operatórios envolviam apenas jejum sólido por 4 horas antes ao procedimento cirúrgico e sem a realização prévia de jejum hídrico.

No dia do delineamento experimental, o procedimento foi realizado em uma sala cirúrgica climatizada para o cuidado com hipotermia, os animais foram preparados, em que se realizou a contenção física com auxílio de um pano/toalha, em seguida a tricotomia de ambas as orelhas, para acesso venoso e arterial (Figura 1A). Para a realização do acesso arterial, utilizou-se um cateter 24G, o qual foi inserido na artéria marginal da orelha (Figura 1B), em seguida, acoplado a um transdutor de pressão ajustado à altura do átrio direito e conectado ao monitor multiparamétrico para aferição da pressão arterial sistólica (PAS - mmHg), média (PAM - mmHg) e diastólica (PAD - mmHg). Da mesma forma o acesso venoso foi preparado, inserido um cateter 24G na veia auricular marginal, para fluidoterapia utilizando cloreto de sódio 0,9% na taxa de 5ml/kg/h.

Figura 1 - (A) Contenção física com auxílio de uma toalha; na seta, tricotomia de ambas as orelhas para acesso arterial e venoso; (B) inserção de cateter periférico na artéria marginal da orelha para realização do acesso arterial.



Fonte: arquivo pessoal.

Após este período, realizou-se aferição dos parâmetros basais (M -15): frequência cardíaca (FC - bat/min) avaliada com o auxílio de um estetoscópio; saturação parcial de oxigênio na hemoglobina (SpO₂ - %), através do pulso oxímetro, posicionado na base da orelha direita, com auxílio de um monitor multiparamétrico (Datex-Ohmeda 9100C) (Figura 2); frequência respiratória (*f* - mov/min) através da movimentação do gradil costal; pressão

arterial sistólica (PAS - mmHg), média (PAM - mmHg) e diastólica (PAD - mmHg) conforme descrito anteriormente, temperatura retal (TR °C) através do termômetro digital.

Figura 2 - Monitor multiparamétrico (Datex-Ohmeda 9100C), utilizado para monitoração dos parâmetros fisiológicos.



Fonte: arquivo pessoal.

Avaliaram-se ainda os parâmetros hemogasométricos com auxílio de um aparelho específico (COBAS b 121), através da análise da amostra de sangue arterial, após correção da temperatura, por meio da coleta prévia de 1 ml de sangue descarte e na sequência 0,5 mL de sangue arterial, nos momentos M-15, M0, M2 e M4, fornecendo valores referentes à: potencial de hidrogênio [pH], pressão arterial de oxigênio [PaO₂], pressão arterial de dióxido de carbono [PaCO₂], saturação de oxigênio corrigida [SO₂c], bicarbonato [HCO₃], excesso de base [EB], sódio [Na⁺], potássio [K⁺], cálcio [Ca⁺], cloro [Cl⁻] e aniôn gap [AG].

Posteriormente à avaliação de todos os parâmetros em M-15, os animais foram alocados aleatoriamente em dois grupos: grupo cetamina/midazolam/metadona (GMET, n= 7), os quais receberam 15 mg/kg de cetamina, 2 mg/kg de midazolam e 2 mg/kg de metadona, e o grupo cetamina/midazolam/morfina (GMOR, n= 8) os quais receberam 15 mg/kg de cetamina, 2 mg/kg de midazolam e 2 mg/kg de morfina, administrados na mesma seringa pela via intramuscular.

Os momentos de avaliação foram em M-15 (basal), M0 (15 minutos após administração dos protocolos), M1 (5 minutos após bloqueio local), M2 e M3 (durante a cirurgia) e M4 (final da cirurgia). Após a administração dos tratamentos, os animais

permaneciam em uma gaiola individual própria para a espécie, com restrição de luminosidade e o período de latência era avaliado, ainda aguardava-se o tempo de 15 minutos para manipulação do animal. Decorridos 15 minutos, todos os parâmetros foram avaliados novamente (M0) juntamente com avaliação do grau de sedação. Utilizou-se a escala de sedação proposta por Bellini et al. (ANEXO I), em que a pontuação máxima é de 11 pontos. As avaliações foram realizadas por um anestesta experiente, sem o conhecimento dos protocolos (estudo cego).

Em seguida, os animais foram posicionados em decúbito dorsal, e iniciava-se a suplementação com oxigênio a 100% através de máscara facial (Figura 3). Posteriormente a tricotomia e antissepsia da região da bolsa escrotal, realizava-se o bloqueio anestésico local intratesticular (Figura 4A) e na linha de incisão com volume total pré-definido de 1 ml de lidocaína 2%, sem vasoconstritor.

Figura 3 - Suplementação com Oxigênio 100% através de máscara facial em coelho submetido a procedimento de orquiectomia eletiva.



Fonte: arquivo pessoal.

Após 5 minutos da realização do bloqueio local, os parâmetros eram anotados e o momento M1 considerado, e então se iniciava a cirurgia (Figura 4B). Utilizou-se como complemento da avaliação de sedação, a escala de sedação adaptada de Comassetto et al. (2014) (ANEXO II), que foi avaliada entre o período trans-operatório, correspondendo aos momentos M2 até M4 e a pontuação máxima corresponde a 6 pontos. O momento M2 considerava após o pinçamento do funículo para retirada do primeiro testículo, em seguida, o

momento M3, após o pinçamento do funículo para retirada do segundo testículo (Figura 4C). O momento M4 classificava o final do procedimento cirúrgico. Após M4, no pós-operatório, os animais foram encaminhados a uma sala de recuperação aquecida e acolchoada para uma recuperação adequada. Avaliaram-se ainda os seguintes parâmetros: tempo para decúbito esternal, deambulação e recuperação total dos animais, todos em minutos, além da qualidade de recuperação dos animais, a qual se classificava em recuperação ruim (pontuação zero), o animal que apresentava vocalização e agitação, ou ainda, recuperação boa (pontuação um), o animal que se recuperava tranquilo, sem vocalização.

Figura 4 - (A) Bloqueio intratesticular; (B) Início da cirurgia; (C) Pinçamento testicular.



Fonte: arquivo pessoal.

Os resgates foram padronizados da seguinte maneira, resgate analgésico quando um aumento de 20% em dois dos três parâmetros a seguir: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f) e pressão arterial sistólica (PAS) comparados com o M0, será administrado 2,5 $\mu\text{g/kg}$ de fentanil, pela via intravenosa. Para resgate de bradicardia, quando a FC apresentar valores abaixo de 120 bpm, visto que a FC normal para coelhos é de aproximadamente 220 bpm, administrar-se-á atropina na dose de 0,1 mg/Kg, pela via intravenosa. Para resgate de hipotensão, quando a pressão arterial sistólica e média apresentar valores abaixo de 90 e 60 mmHg respectivamente, administrar-se-á dobutamina na dose de 5 $\mu\text{g/Kg/min}$, respectivamente, pela via intravenosa. Para resgate em caso de apnéia, realizar-se-á intubação orotraqueal, com auxílio de um dispositivo supraglótico (máscara laríngea), a fim de proporcionar uma via respiratória e ventilação adequada.

Como medicação de suporte receberam antibioticoterapia profilática com enrofloxacin 5 mg/kg, permanecendo por 7 dias, BID (duas vezes por dia), por via intramuscular, e no pós-operatório imediato receberam anti-inflamatório não esteroide (meloxicam) associado a dipirona, nas doses 0,2 mg/kg e 25mg/kg, respectivamente, todos pela via subcutânea,

permanecendo por 3 dias, sendo a administração de meloxicam SID (uma vez por dia) e dipirona BID (duas vezes por dia).

. A análise estatística foi realizada com auxílio do programa computacional GraphPad Prism. Os dados paramétricos entre momentos entre os grupos foram analisados pelo teste *t* de Student e as avaliações entre momentos dentro do mesmo grupo, pelo teste de (ANOVA)-RM, seguidas pelo teste de Dunnet ($P < 0,05$). Os dados não paramétricos entre momentos entre grupos foram comparados pelo teste de Mann Whitney e entre momentos dentro de cada grupo foram comparados pelo teste de Friedman seguido por Dunn's ($P < 0,05$).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A distribuição dos animais entre os grupos ocorreu de forma aleatória, sendo o anestesista cego aos tratamentos. No entanto, preconizou-se a padronização do peso e idade, os quais não ocorreram diferenças estatísticas significativas entre os grupos. Ainda optou-se pela padronização do cirurgião para todos os procedimentos realizados, de forma a evitar diferentes estímulos dolorosos e alterações significativas no tempo total para a realização do procedimento.

Nos dados paramétricos frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), não houve diferenças estatísticas, sendo $p < 0,05$ (Tabela 1). Isso nos mostra que em relação ao sistema cardiovascular, ambos os protocolos são seguros, devido a melhor estabilidade promovida pelo uso da cetamina. Este fármaco exerce efeitos inotrópicos no miocárdio, aumentando a pressão arterial sistêmica e pulmonar, a frequência cardíaca, o débito cardíaco, a necessidade de oxigênio do miocárdio e o trabalho cardíaco. Essas alterações sofrem estimulação direta do sistema nervoso central (SNC), resultando em aumento do efluxo do sistema nervoso simpático. Além disso, inibe a recaptação de norepinefrina, levando a um aumento na concentração plasmática de catecolaminas. Atua ainda sob os receptores NMDA, bloqueando neurotransmissor excitatório, desempenhando um papel na atenuação da sensibilização central (BIANCHI, 2010; ALMEIDA et al., 2013; BERRY, 2017).

Quanto à TR não houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos (Tabela 1). Isso se deve pelo cuidado em manter a sala climatizada em temperatura adequada, além de ser um procedimento pouco invasivo e relativamente rápido, onde o tempo de cirurgia foi de 12 minutos, em média, para ambos os grupos.

Tabela 1 - Valores médios e desvio padrão dos parâmetros: FC (frequência cardíaca), f (frequência respiratória), SpO₂ (saturação parcial de oxigênio), PAS (pressão arterial sistólica), PAM (pressão arterial média), PAD (pressão arterial diastólica) e TR (temperatura retal), em coelhos após a administração de cetamina-midazolam-morfina (GMOR), ou cetamina-midazolam-metadona (GMET), para procedimento de orquiectomia eletiva, avaliados em M-15, M0, M1, M2, M3 e M4 (basal, após administração do protocolo anestésico, início da cirurgia, pinçamento do primeiro funículo, pinçamento do segundo funículo e término da cirurgia, respectivamente).

Parâmetros	Grupos	Momentos					
		M-15	M0	M1	M2	M3	M4
FC (bat/min)	GMOR	239±30	265±36	252±23	245±26	245±24	238±22
	GMET	254±36	284±15	241±43	243±36	223±37	217±39
f (mov/min)	GMOR	169±41	52±44A	26±13Aa	28±26A	40±15Aa	36±40A
	GMET	180±62	44±28A	13±9Ab	14±17A	14±11Ab	20±16A
SpO ₂ (%)	GMOR	93±3	88±5a	98±4a	98±6	98±2A	98±5
	GMET	93±3	78±9Ab	85±8b	95±4A	95±3	97±3
PAS (mmHg)	GMOR	99±13	103±18	88±16	91±15	95±14	94±14
	GMET	105±11	93±12	106±20	108±19	99±8	99±14
PAD (mmHg)	GMOR	77±14	80±16	70±15	73±18	77±15	73±12
	GMET	86±7	75±11	86±19	86±19	80±10	75±16
PAM (mmHg)	GMOR	84±12	88±17	78±13	80±17	84±15	81±12
	GMET	94±7	82±11	96±20	97±19	88±9	82±14
TR (°C)	GMOR	39,2±0,6	39,2±0,6	39,2±0,5	39±0,6	38,8±0,7	38,6±0,7
	GMET	38,7±0,5	39,2±0,9	39±0,3	38,9±0,3	38,6±0,4	38,4±0,6

A - Letras maiúsculas nas linhas significam diferença em relação ao momento basal (M-15), após teste de RM One Way ANOVA seguido de Dunnett's ($p \leq 0,05$).

a-b - Letras minúsculas entre as linhas na mesma coluna significam diferença entre grupos no mesmo momento, após teste *t* de Student ($p \leq 0,05$).

Em relação à *f*, houve diferenças significativas em ambos os grupos entre os momentos, quando comparado ao basal. No GMOR, reduziu 69,2%, 84,62%, 83,44%, 76,33%, 78,7%, nos momentos M0, M1, M2, M3 e M4, respectivamente, em relação ao momento basal. Já no GMET, houve diminuição de 75,56%, 92,78%, 92,22%, 92,22%, 88,89% nos momentos M0, M1, M2, M3 e M4, respectivamente, em relação ao momento basal (Tabela 1). O sinergismo entre os fármacos utilizados no protocolo anestésico ocasionou uma importante depressão respiratória, corroborando com a literatura, pois Barter (2011) relata a depressão respiratória como efeito adverso com o uso dos opioides. Entretanto, a cetamina também causa depressão respiratória desencadeada por respiração apnêustica, e o midazolam causa mínimos efeitos sob o sistema respiratório (HENKE et al., 2005; COMASSETTO, 2016). As combinações dos fármacos nos protocolos deste estudo promoveram uma potencialização dos efeitos sedativos, assim como os efeitos indesejáveis, como a depressão respiratória.

Além disso, a f em ambos os grupos no momento basal mostrou-se acima dos valores de referência, uma resposta ao manuseio e contenção prévia a administração da medicação pré-anestésica (MPA). Corroborando a isso, Calvo et al. (2014) observaram em coelhos aumento na frequência respiratória no início do estudo. Isso se deve pela ativação do sistema nervoso simpático, liberação de adrenalina e noradrenalina, revelando reações de luta/fuga, demonstrando possível estresse no momento basal devido à contenção física.

Entre grupos houve diferença nos momentos M1 e M3, onde no GMET ocorreu uma diminuição na f significativa de 50% e 65%, respectivamente, em relação ao GMOR (Tabela 1). Desta forma, justifica-se o resgate com intubação orotraqueal, com auxílio de máscara laríngea, no GMET em quatro animais do mesmo, devido a maior depressão respiratória que resultou em apneia. Já no GMOR nenhum coelho necessitou de intubação, mantendo o suporte de O_2 em máscara facial. Corroborando a isso, Raillard et al. (2016) observou apneia em mais cães que utilizaram metadona no protocolo anestésico comparado a morfina, ambos utilizados na dose de 0,3mg/kg, pela via intravenosa.

Uma hipótese é que as doses utilizadas neste estudo para metadona e morfina, não foram equipotentes. Há uma escassa literatura sobre o uso de metadona em coelhos, a dose utilizada para metadona foi extrapolada de doses recomendadas para morfina, visto que seus efeitos são semelhantes. Isso explicaria a maior depressão respiratória e consequente apneia no GMET, visto que esta também exerce efeitos como antagonista do receptor NMDA, o que pode ter potencializado seus efeitos, além de alguma particularidade da espécie com o uso da metadona.

Em virtude a isso, o uso da máscara laríngea se faz necessária para manter uma via respiratória adequada, fornecendo uma suplementação de oxigênio correta e evitando danos aos tecidos da região orofaríngea e a permeabilidade das vias respiratórias. Produtos veterinários específicos como o dispositivo supraglótico V-gel, projetado para gatos e coelhos, representam uma alternativa à intubação endotraqueal para manutenção de uma via respiratória patente. Além disso, a necessidade de anestésico para a colocação é menor e dispensa o uso de laringoscópio, sendo então um método simples e rápido em comparação a colocação de tubos endotraqueais em algumas espécies (MOSLEY, 2017).

Como consequência, um coelho do GMET culminou em parada cardiorrespiratória, a qual foi revertida com sucesso, após menos de 2 minutos, posteriormente às manobras de RCCP (ressuscitação cérebro-cardiopulmonar), que consistiram em massagem cardíaca ± 100 bpm, ventilação assistida ± 10 mpm, uso de adrenalina na dose 0,01 mg/kg e, em seguida,

atropina na dose 0,1 mg/kg, ambos por via intravenosa, sendo um bolus para cada fármaco. Após sete dias do procedimento cirúrgico este animal foi submetido ao procedimento de eutanásia, devido às sequelas observadas no período pós-operatório, que foram provavelmente causadas por hipóxia no momento da parada cardiorrespiratória.

Após a administração da MPA e ao avaliar novamente a SpO₂ em M0 observaram-se valores de 78% e 88% para o GMET e GMOR respectivamente, com diferença estatística em relação ao momento basal apenas para GMET (Tabela 1). Estes menores valores justificam-se principalmente pelo rápido início da latência, além da depressão respiratória promovida pelos fármacos opioides, somando-se a isso os animais ainda permaneciam a uma fração inspirada de oxigênio de 21%, justificando desta forma a ocorrência de tais valores (BARTER, 2011; SCHROEDER et al., 2011). Os autores ainda chamam a atenção para o mesmo momento do GMOR, o qual apesar de não ter diferido em relação ao basal, o valor médio de SpO₂ foi menor que os limites inferiores deste parâmetro, com isto é implícito pensarmos na importância da suplementação com oxigênio. Haskins (2007) afirma que valores abaixo de 95% indicam hipoxemia discreta, enquanto valores abaixo de 90% equivalem a hipoxemia grave. Após a suplementação com O₂, os valores de SpO₂ em ambos os grupos foram maiores em M2 e M3 no GMET e GMOR, respectivamente, sendo estes valores adequados para pacientes submetidos a anestesia geral (Tabela 1). Em contrapartida, no estudo proposto por Calvo et al. (2014), não houve diferenças significativas em relação a SpO₂, o qual comparou os efeitos cardiorrespiratórios, anestésicos e de recuperação da morfina na dose de 2 mg/kg, por via intramuscular, combinada com medetomidina na dose de 200 µg/kg, por via intramuscular e indução com alfaxalona na dose de 10 mg/kg, por via intravenosa em coelhos.

Na análise hemogasométrica, o pH arterial mostrou diferença estatística no GMOR nos momentos M2 e M4 em relação ao M-15 (basal), porém nota-se que os valores permaneceram dentro do normal para espécie (EATWELL et al., 2013). Em contrapartida, no GMET houve diferenças significativas entre grupos nos momentos M2 e M4, o qual o pH apresentou valores abaixo do indicado, sugerindo uma acidemia (Tabela 2). Os menores valores para o pH neste momento estão diretamente relacionados aos altos valores de PaCO₂ (hipercapnia), culminando com uma acidose respiratória. Corroborando com isso, Borges et al. (2011) citam que uma das causas dos valores de PaCO₂ estarem acima de 60mmHg esta associado à presença de hipoxemia e acidose respiratória, como pode ser observado neste estudo no GMET, nos momentos M2 e M4, apresentando 67,69 mmHg e 78,46 mmHg, respectivamente (Tabela 2). Além disso, os valores de PaCO₂ mostraram-se abaixo dos

valores de referência no momento M-15 (basal) de ambos os grupos em relação aos momentos, isso se deve a *f* alta, classificando uma hiperventilação, provavelmente causada pelo estresse na manipulação prévia a aplicação dos fármacos.

Tabela 2 - Valores médios e desvio padrão dos dados hemogasométricos, avaliando: pH, pressão parcial de oxigênio (PaO₂), pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), saturação de oxigênio (SO₂), bicarbonato (HCO₃⁻), excesso de base (EB) (mmol/L), sódio (Na⁺), potássio (K⁺), cálcio (Ca⁺), cloro (Cl⁻) e ânion gap (AG), em coelhos após a administração de cetamina-midazolam-morfina (GMOR), ou cetamina-midazolam-metadona (GMET), para procedimento de orquiectomia eletiva, avaliados em M-15, M0, M2 e M4 (basal, após administração do protocolo anestésico, pinçamento do primeiro funículo e término da cirurgia, respectivamente).

Parâmetros	Grupos	Momentos			
		M-15	M0	M2	M4
pH	GMOR	7,44±0,07	7,43±0,03	7,33±0,03Aa	7,36±0,05Aa
	GMET	7,40±0,05	7,38±0,04	7,27±0,12b	7,22±0,20b
PaO ₂ (mmHg)	GMOR	78,2±6,93	58,39±5,14A	414±55,85A	344,1±177,4A
	GMET	80,63±5,16	48,4±7,66A	321,6±105,6A	279,9±138,5A
PaCO ₂ (mmHg)	GMOR	28,91±2,79	37,28±2,52A	53,59±5,28Aa	49,79±5,33Aa
	GMET	27,43±1,55	39,33±4,19A	67,69±24,71Ab	78,46±42,05Ab
SO ₂ (C)	GMOR	95,75±0,95	90,59±2,30Aa	99,96±0,05Aa	98,71±2,40A
	GMET	95,47±0,71	81,89±6,55Ab	98,53±2,31Ab	98,7±2,05A
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	GMOR	19,61±3,85	24,44±2,57A	27,93±3,37A	28,06±3,41A
	GMET	16,7±2,60	23,13±2,16A	28,91±2,65A	28,79±5,19A
BE (mmol/L)	GMOR	-4,46±4,80	0,2±2,95A	2,06±3,76A	2,75±3,93A
	GMET	-8,13±3,40	-1,87±2,38A	1,8±2,00A	1,2±5,18A
Na ⁺ (mmol/L)	GMOR	144,7±2,51	144,4±2,85	145±2,31	144,9±1,56
	GMET	144,6±2,35	144,2±1,83	145,3±2,58	144,8±1,66
K ⁺ (mmol/L)	GMOR	3,55±0,23	3,35±0,37	3,14±0,16A	3,19±0,22A
	GMET	3,64±0,23	3,56±0,25	3,31±0,23	3,30±0,36
Ca ⁺ (mmol/L)	GMOR	1,16±0,11	1,22±0,22	1,32±0,10A	1,29±0,12A
	GMET	1,17±0,14	1,11±0,13	1,11±0,15	1,19±0,11
Cl ⁻ (mmol/L)	GMOR	107,8±2,15	106±3,14	105,1±1,83A	105,2±1,56A
	GMET	107,3±1,97	105,6±1,89A	105,3±2,19A	104,6±1,78A
AG	GMOR	20,79±3,94	17,29±1,69A	15,13±1,97A	14,85±1,93A
	GMET	24,19±3,57	18,99±1,77A	14,54±2,50A	14,73±4,13A

A - Letras maiúsculas nas linhas significam diferença em relação ao momento basal (M-15), após teste de RM One Way ANOVA seguido de Dunnett's (p≤0,05).

a-b - Letras minúsculas entre as linhas na mesma coluna significam diferença entre grupos no mesmo momento, após teste *t* de Student (p ≤0,05).

A PaO₂ apresentou diferenças significativas em ambos os grupos entre momentos quando comparado ao basal, porém isso se deve a diferença na metodologia do estudo. A PaO₂ está relacionada com os valores da FiO₂ de cada momento, onde a primeira deve-se apresentar quatro a cinco vezes maiores que a segunda, respectivamente. Conforme a metodologia, os animais permaneceram com FiO₂ de 21% nos momentos M-15, M0, M1 e

FiO₂ de 100% nos momentos M2, M3 e M4, com suporte de oxigênio fornecidos através de máscara facial. Em virtude a isso, é possível observar que os valores de PaO₂ no momento M0 (Tabela 2) apresentou importante diminuição, sendo 58mmHg e 48mmHg no GMOR e GMET, respectivamente, indicando uma inadequada oxigenação arterial. Corroborando a isso, a saturação de oxigênio (SO₂) mostrou diferenças significativas em ambos os grupos entre momentos quando comparado ao basal. Porém, vale ressaltar o momento M0, no qual se obtiveram valores inferiores ao indicado na literatura, sendo 90% para GMOR e 81% para GMET, considerando uma hipoxemia grave, principalmente no GMET. A hipoxemia é definida quando a PaO₂ é menor que 60mmHg e saturação arterial de oxigênio menor que 90% (CORTOPASSI et al., 2002). Isso se deve a importante depressão respiratória causada pelos opioides, ocasionando uma hipoventilação, que ocorre quando a ventilação é inadequada para realizar as trocas gasosas pulmonares. Além disso, houve diferenças estatísticas entre grupos no M2 (Tabela 2), porém, os valores permaneceram-se dentro da normalidade.

Ao analisar os níveis de HCO₃ (Tabela 2) é possível observar que houve importante elevação em ambos os grupos nos momentos M0, M2, M4 em relação ao momento basal, devido a uma compensação metabólica adequada à acidose respiratória. Juntamente a esta alteração, observa-se que o déficit de base (BE) mostrou diferenças estatísticas entre momentos em relação ao basal em ambos os grupos, resultando em valores positivos. Corroborando a isso, Ardiaca et al. (2013) citam que a resposta compensatória em distúrbios ácido-base é facilmente compreendida e os valores de PCO₂ e HCO₃ estão em direções opostas, conforme observado neste estudo.

Em relação aos íons, o GMOR mostrou diferenças significativas discretas em potássio (K⁺), cálcio (Ca⁺) e cloro (Cl⁻) nos momentos M2 e M4 em relação ao momento basal, porém todos os valores permaneceram de acordo com a referência (ARDIACA et al., 2013). Em GMET, apenas o cloro (Cl⁻) mostrou diferença estatística entre os momentos M0, M2 e M4 em relação ao basal, porém dentro da normalidade (Tabela 2). Já no ânion gap, houve diferenças significativas entre os momentos M0, M2 e M4 quando comparado ao momento basal, em que ocorreu uma diminuição, porém com valores aceitáveis pela literatura. Visto que o ânion gap refere-se à soma dos cátions menos a soma dos ânions, o qual busca a neutralidade entre essa diferença, porém alguns ânions não são mensuráveis, tornando esse valor positivo (ARDIACA et al., 2013).

A avaliação no grau de sedação foi realizada por meio da utilização de duas escalas, sendo a primeira, a escala de Bellini et al. (2014), a qual subdivide-se na avaliação da postura, resistência ao rolamento dorsal, tônus mandibular, reflexo palpebral e pontuação total de sedação (ANEXO I). É possível evidenciar que em relação à postura e resistência ao rolamento dorsal, não houveram diferenças significativas, mas destacaram-se altos índices de sedação (Tabela 3), em que os coelhos permaneciam em decúbito dorsal, sem resposta a estímulos, assim como apresentavam-se com ausência do reflexo de endireitamento, resultando assim em uma adequada contenção química (Figura 5 A-B). Altos escores de sedação também foram evidenciados por Santangelo et al. (2016) ao utilizarem a associação de dexmedetomidina na dose de 0,1 mg/kg, midazolam na dose de 2 mg/kg e butorfanol na dose de 0,4 mg/kg, por via intranasal, em coelhos, e observaram imobilização intensa, ou seja, alto grau de sedação e início de ação rápido. Os elevados índices de sedação detectados no presente estudo baseiam-se na atuação sinérgica dos fármacos, os quais foram administrados simultaneamente na mesma seringa e juntos potencializaram os efeitos depressores sobre o sistema nervoso central, sendo responsáveis ainda pelo menor tempo de latência observado. De forma semelhante ao presente estudo, Comassetto et al. (2014) ao administrarem cetamina, midazolam e tramadol nas doses de 5 mg/kg, 1 mg/kg e 4 mg/kg, respectivamente, pela via intramuscular em suínos também justificam o menor tempo de latência e maiores escores de sedação pelo sinergismo dos fármacos utilizados.

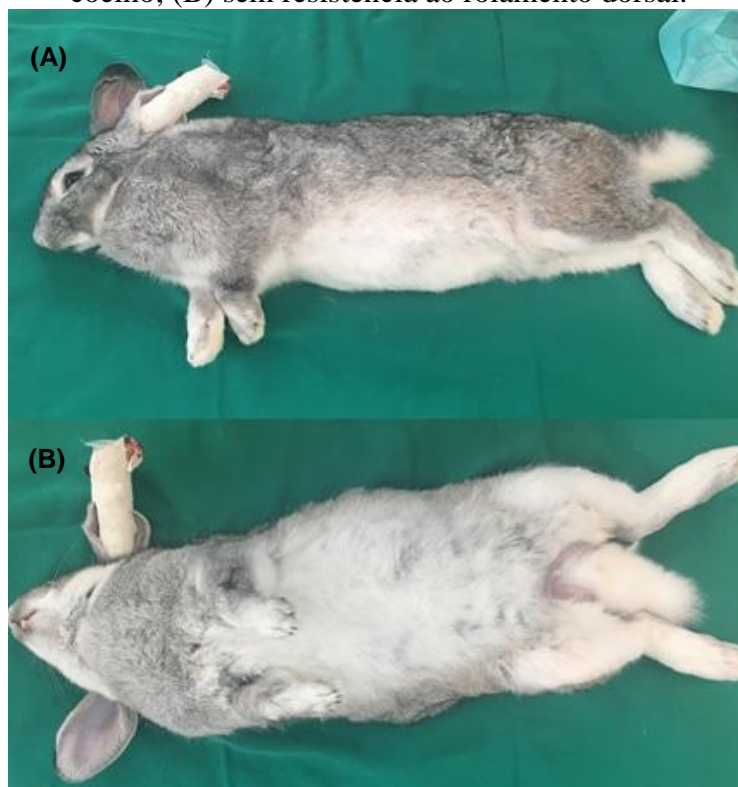
Tabela 3 - Escala de sedação proposta por Bellini et al (2014), avaliando postura, resistência ao enrolamento dorsal, tônus mandibular e reflexo palpebral, em coelhos após a administração de cetamina-midazolam-morfina (GMOR), ou cetamina-midazolam-metadona (GMET), nos momentos M0, M1, M2, M3, M4, para procedimento de orquiectomia eletiva.

Parâmetros	Grupos	Momentos				
		M0	M1	M2	M3	M4
Postura	GMOR	4,5 [4-5]	5 [4-5]	5 [5-5]	5 [4-5]	5 [4-5]
	GMET	5 [4-5]	5 [5-5]	5 [5-5]	5 [5-5]	5 [5-5]
Resistência ao enrolamento dorsal	GMOR	3 [2-3]	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [2-3]	3 [2-3]
	GMET	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-3]
Tônus mandibular	GMOR	0 [0-0]	0 [0-1]	0,5 [0-1]	0,5 [0-1]	0,5 [0-1]
	GMET	0 [0-1]	1 [0-1]	1 [0-1]	1 [0-1]	1 [0-1]
Reflexo Palpebral	GMOR	1 [0-1]	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-2]a	1 [1-2]
	GMET	1 [0-2]	2 [1-2]	2 [1-2]	2 [2-2]Ab	2 [1-2]
Pontuação Total Sedação	GMOR	8 [6-9]	9 [9-11]	9,5 [9-11]A	9,5 [7-11]	9 [7-11]
	GMET	9 [7-10]	11 [9-11]	11 [10-11]A	11 [10-11]A	11 [9-11]A

A - Letras maiúsculas nas linhas significam diferença entre momentos dentro de cada grupo, após teste de Friedman seguido de Dunn's ($p \leq 0,05$).

a-b - Letras minúsculas entre as linhas na mesma coluna significam diferença entre grupos no mesmo momento, após teste de Mann-Whitney ($p \leq 0,05$).

Figura 5 - Avaliação de postura após administração dos tratamentos; (A) decúbito lateral em coelho; (B) sem resistência ao rolamento dorsal.



Fonte: arquivo pessoal.

No critério tônus mandibular, não ocorreu diferenças estatísticas, porém observa-se que o GMET apresentou maiores índices para esta variável quando comparado ao GMOR entre momentos, indicando que a metadona potencializou o protocolo, promovendo ausência de resistência na tonicidade mandibular. De acordo, houve diferenças significativas no momento M3 em relação ao M0 para o GMET, assim como diferenças entre grupos no momento M3 em relação ao reflexo palpebral (Tabela 3). Sendo assim, apresentou-se sedação mais intensa no GMET, a qual atingiu pontuação máxima (ausência de reflexos palpebrais), indicando um plano anestésico ideal. Divergindo de Bellini et al. (2014), que no seu estudo, em coelhos com o protocolo cetamina e midazolam, nas doses de 30 mg/kg e 0,2 mg/kg, respectivamente, administrados pela via intramuscular, tanto o reflexo palpebral quanto o tônus mandibular estavam presentes durante a sedação.

Além disso, no subitem pontuação total de sedação, houve diferenças estatísticas, ocorrendo um aumento entre o momento M2 em relação ao M0 para GMOR, e nos momentos M2, M3 e M4 em relação ao M0 para GMET, comprovando intensa sedação, principalmente no GMET. Isso nos explica que a associação de opioides no protocolo em coelhos, principalmente a metadona, que atua como agonista de receptores μ , além de exercer efeitos

como antagonista do receptor NMDA, potencializou os efeitos sedativos e analgésicos, sendo indicado o seu uso (KUKANICH, 2017). Entretanto, devido à escassa literatura, se faz necessário mais estudos para adequar doses menores e mais seguras de metadona, a fim de minimizar os efeitos colaterais.

Utilizou-se ainda à escala adaptada de Comassetto et al. (2014) (ANEXO II), para avaliar o grau de relaxamento muscular e resposta à estímulos durante o procedimento cirúrgico, envolvendo os momentos M2, M3 e M4. Como resultados, não houve diferenças estatísticas, porém valores máximos foram alcançados (Tabela 4). Isso nos mostra que tanto no quesito relaxamento muscular como no quesito resposta aos estímulos, os animais classificados em grau três demonstraram intenso relaxamento, apresentando ausência na resistência da flexão dos membros e/ou na abertura da boca, além de não reagirem aos estímulos. Assim, ambos os protocolos foram efetivos e permitiram que os animais fossem submetidos para o procedimento de orquiectomia eletiva, com ótimo relaxamento muscular e ausência de dor.

Tabela 4 - Escala de sedação adaptada de Comassetto et al (2014), avaliando o grau de relaxamento muscular e resposta à estímulos no transoperatório (nos momentos M2, M3, M4), em coelhos após a administração de cetamina-midazolam-morfina (GMOR), ou cetamina-midazolam-metadona (GMET), para procedimento de orquiectomia eletiva.

Parâmetros	Grupos	Momentos		
		M2	M3	M4
Relaxamento muscular	GMOR	3 [3-3]	3 [2-3]	3 [2-3]
	GMET	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-3]
Resposta estímulos	GMOR	3 [3-3]	2,5 [2-3]	2,5 [1-3]
	GMET	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-3]

O intenso relaxamento muscular justifica-se pela associação entre cetamina e midazolam, potencializando o efeito sedativo. Corroborando a isso, Grint et al. (2008) em seu estudo, avaliaram dois protocolos de sedação em coelhos para ovariosalpingohisterectomia e orquiectomia eletivas, comparando cetamina-medetomidina, nas doses de 15 mg/kg e 0,25 mg/kg, respectivamente, e cetamina-midazolam, nas doses de 15 mg/kg e 3 mg/kg, respectivamente, por via intramuscular. Concluíram que houve maior facilidade na intubação endotraqueal no grupo cetamina-midazolam, explicando o efeito positivo na associação de midazolam no quesito relaxamento muscular. O midazolam produz intensa sedação em coelhos, juntamente com um bom relaxamento muscular e efeitos sinérgicos com outros anestésicos como a cetamina ou opioides (SANTANGELO et al., 2016).

Em relação à resposta aos estímulos, ambos os grupos apresentaram-se efetivos no controle da dor. Isso se deve a associação de opioides potentes ao protocolo, visto que no estudo proposto por Oguntoye et al. (2018) a associação de cetamina (25 mg/kg), midazolam (2 mg/kg) e tramadol (4 mg/kg), por via intramuscular, em coelhos, não apresentaram analgesia adequada a estímulos dolorosos leves, que foram realizados por meio do pinçamento interdigital no membro posterior a cada dois minutos. Isso se explica pela potência analgésica distinta entre os opioides, visto que o tramadol é um opioide atípico, atuando pelo agonismo do receptor μ , inibindo a recaptação de 5-hidroxitriptamina (5-HT) e noradrenalina, com uma potência dez vezes menor que a da morfina (1:10). Enquanto a metadona apresenta efeitos farmacológicos e potência similares aos da morfina (1:1), pois atua em receptores μ , inibe a recaptação de 5-HT e norepinefrina, além disso, exerce efeito como antagonista NMDA (PEREIRA et al., 2013; KUKANICH, 2017).

Além disso, a utilização do bloqueio intratesticular com lidocaína permitiu a realização total do procedimento cirúrgico. O anestésico local atuou bloqueando os canais de sódio, impedindo a despolarização da membrana, e assim, inibiu a transmissão da estimulação dolorosa para o SNC (GARCIA, 2017). Portanto, o uso de bloqueios locorregionais é benéfico e compõe a anestesia multimodal. Os anestésicos locais mais utilizados em coelhos são lidocaína e bupivacaína, nas doses de 2 a 4 mg/kg e 0,5 e 1 mg/kg, respectivamente, em infiltrações locais, bloqueios nervosos, intratesticulares e analgesia epidural (BENATO et al., 2019).

A associação de cetamina com opioides promoveu um melhor efeito analgésico, pois além do bloqueio da modulação do estímulo doloroso pelos receptores opioides, ainda ocorreu o bloqueio dos receptores NMDA, ação causada pela cetamina e descoberto recentemente esse efeito sob a metadona (COMASSETTO, 2016; KUKANICH, 2017). Acredita-se ainda que a cetamina, por bloquear os canais de sódio, potencializou o efeito de ação do anestésico local utilizado, visto que este tem como mecanismo de ação similar a cetamina, bloqueando a transmissão de estimulação dolorosa ao sistema nervoso central (JOHNSTON, 2005; COMASSETTO, 2016).

O tempo de latência mostrou diferença significativa, compreendendo em média 3,75 e 2,86 minutos para GMOR e GMET, respectivamente (Tabela 5). Isso nos indica que o sinergismo ocorrido pelos fármacos do GMET foi mais intenso, promovendo um início de ação mais rápida quando comparada ao GMOR. Corroborando a isso, o estudo em coelhos para realização de ultrassonografia abdominal, proposto por Oguntoye et al. (2018), teve

menor período de latência no grupo cetamina, midazolam e tramadol, nas doses de 25 mg/kg, 2 mg/kg e 4 mg/kg, respectivamente, em relação ao grupo cetamina e midazolam, nas doses de 25 mg/kg e 2 mg/kg, respectivamente, por via intramuscular. Desta forma, a associação dos opioides no protocolo potencializam os efeitos sedativos e promoveram início de ação mais rápido.

Tabela 5 - Valores médios e desvio padrão de tempo de latência (min.), tempo de cirurgia (min.), tempo para decúbito esternal (min.), tempo para deambulação (min.) e tempo para recuperação total (min), em coelhos após a administração de cetamina-midazolam-morfina (GMOR), ou cetamina-midazolam-metadona (GMET), para procedimento de orquiectomia eletiva.

Parâmetros	Grupos	
	GMOR	GMET
Tempo de Latência	3,75±2,25a	2,86±0,90b
Tempo de Cirurgia	12,88±5,28	12,43±4,12
Tempo para Decúbito Estial	16,25±13,33	33,14±23,99
Tempo para Deambulação	39±28,01	68,71±20,93
Tempo para Recuperação Total	74,38±54,22a	88,29±18,67b

a-b - Letras minúsculas entre as linhas na mesma coluna significam diferença entre grupos no mesmo momento, após teste *t* de Student ($p \leq 0,05$).

Sobre os quesitos relacionados aos tempos de decúbito esternal e deambulação não ocorreram diferenças estatísticas significativas (Tabela 5). No entanto, o quesito recuperação total mostrou diferenças significativas, em que o grupo que recebeu metadona no protocolo, teve uma recuperação em torno de 15% mais lenta dos animais que receberam morfina, porém ambos os grupos apresentaram boa qualidade de recuperação, sem efeitos indesejáveis, como vocalização, excitação ou sinais característicos de dor.

4. CONCLUSÃO

Conclui-se, que ambos os protocolos utilizados nesse estudo promoveram grau de sedação intenso, com ótimo relaxamento muscular e ausência de resposta a estímulos, sendo eficazes para a realização do procedimento de orquiectomia eletiva em coelhos. Em relação aos parâmetros cardiorrespiratórios e hemogasométricos o protocolo cetamina/midazolam/morfina mostrou-se seguro desde que ocorra uma adequada monitoração e suplementação de O₂, enquanto que o protocolo cetamina/midazolam/metadona mostrou maior depressão respiratória, sugerindo novos estudos para pesquisar doses menores de metadona, a fim de reduzir os efeitos indesejáveis como observado neste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, M. R., LUNA, S. P. L., ALVES, R. M., HASHIMOTO, H. H., ALMEIDA, R. M; **Sobre a analgesia pós-operatória da morfina, cetamina ou da associação em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva.** Ciência Rural, v. 43, n. 7, (2013), p. 1271-1276.

ARDIACA, M.; BONVEHÍ, C.; MONTESINOS, A. **Point-of-Care Blood Gas and Electrolyte Analysis in Rabbits.** Centro Veterinario Los Sauces, Madrid, Spain. Elsevier, 2013, p.175 – 195.

BARTER, L. S.; **Rabbit Analgesia.** Vet Clin Exot Anim 14 (2011), p. 93–104.

BENATO, L.; ROONEY, N. J.; MURRELL, J. C. **Pain and analgesia in pet rabbits within the veterinary environment: a review.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia 2019, 46, p. 151 e 162.

BELLINI, L; BANZATO, T; CONTIERO, B; ZOTTI, A. **Evaluation of sedation and clinical effects of midazolam with ketamine or dexmedetomidine in pet rabbits.** Veterinary Record, Paper, 2014.

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 – Revisão técnica Flavio Massone; Tradução Idilia Vanzellotti, Patricia Lydie Voeux, Roberto Thiesen. – 5ª ed. – Rio de Janeiro: Roca, 2017. Cap 15, p. 849.

BIANCHI, S. P. **Uso da cetamina como analgésico em cães e gatos.** Monografia (Monografia em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do rio Grande do Sul, 2010.

BORGES, P. A.; NUNES, N.; CAMACHO, A. A.; BATISTA, P. A. C. S.; GAVA, F. N.; BÜRGER, C. P.; MORO, J. V.; LOPES, C. F. **Diferentes frações inspiradas de oxigênio em coelhos hipovolêmicos anestesiados com propofol e submetidos à ventilação mecânica.** Ciência Rural, Santa Maria, 2011, v.41, n.11, p.1960-1966.

BRODBELT, D. C.; BLISSIT, K. J.; HAMMOND, R. A.; NEATH, P. J.; YOUNG, L. E.; PFEIFFER, D. U.; WOOD, J. L. N. **The risk of death: the Confidential Enquiry into Perioperative Small Animal Fatalities.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2008, 35, 365–373.

CALVO, R. N.; VILLAMANDOS, R. J. G.; MORGAZ, J.; DOMÍNGUEZ, J. M.; SARMIENTO, A. F.; RASCÓN, P. M.; VILLALBA, I. L.; GRANADOS, M.D. M.; **Cardiorespiratory, anaesthetic and recovery effects of morphine combined with medetomidine and alfaxalone in rabbits.** Veterinary Record, paper, 2014.

CAPRIGLIONE, L. G. A.; FUCHS, T.; RAMOS, C. M. G.; DORNBUSCH, P. T.; MILORI, F. P.; RIBAS, C. R.; SILVA, A. H. C. **Acepromazina versus midazolam associado a cetamina/xilazina/butorfanol em coelhos.** Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação (2009); p. 547-551.

COMASSETTO, F.; BEIER, S.; FARIAS, F.; MENEGASSO, R.; REGALIN, D.; TOCHETO, R.; OLESKOVICZ, N. **Avaliação analgésica e sedativa de dois protocolos em suínos submetidos à orquiectomia.** Acta Scientiae Veterinariae, 2014. 42: 1212.

COMASSETTO, F. **Infusão contínua de cetamina em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral.** 2016, 192p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2016.

CORTOPASSI, S.R.G. Fluidoterapia na anestesia. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos.** São Paulo: Roca, 2002. Cap.9, p.109-119.

DIAS, R. **Efeitos da dexmedetomidina associada à cetamina em coelhos.** Dissertação: Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande; Patos, 2014.

EATWELL, K.; MANCINELLI, E.; HEDLEY, J.; BENATO, L.; SHAW, D. J.; SELF, I.; MEREDITH, A. **Use of arterial blood gas analysis as a superior method for evaluating respiratory function in pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*).** Veterinary Record, 2013.

ENGBERS, S.; LARKIN, A.; JONNALAGADDA, M.; PREBBLE, M.; ROUSSET, N.; KNIGHT, C. G.; PANG, D. S. J. **Difficult orotracheal intubation in a rabbit resulting from the presence of faecal pellets in the oropharynx.** Veterinary Record Case Reports, 2016.

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

FLECKNELL, P.; THOMAS, A. **Anestesia e Analgesia Comparada em Animais de Laboratório.** In: TRANQUILLI, W.; THURMON, J.; GRIMM, K. Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária– Revisão técnica Flavio Massone; Tradução Idília Vanzellotti, Patricia Lydie Voeux, Roberto Thiesen. – 5.ed. – Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. Cap 39 Pág 2197 – 2229.

GARCIA, E. R. **Anestésicos Locais**. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária – Revisão técnica Flavio Massone; Tradução Idilia Vanzellotti, Patricia Lydie Voeux, Roberto Thiesen. – 5ª ed. – Rio de Janeiro: Roca, 2017. Cap 17, p. 1008.

GRINT, N.J.; MURISON, P.J. **A comparason of ketamine-midazolam and ketamine-medetomidine combinations for induction of anaesthesia in rabbits**. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v. 35, p.113-121, 2008.

HASKINS, S. C. Monitoring anesthetized patients. In: TRANQUILLI, J. T., THURMON, J. C., GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, p. 533-558.

HENKE, J.; ASTNER, S.; BRILL, T.; EISSNER, B.; BUSCH, R.; ERHARDT, W.; **Comparative study of three intramuscular anaesthetic combinations (medetomidine/ketamine, medetomidine/fentanyl/midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits**. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2005, 32, 261–270.

JOHNSTON, M. S.; **Clinical approaches to analgesia in ferrets and rabbits**. Semin Avian Exot Pet Med, 2005, 14, p. 229 e 235.

KUKANICH, B; WIESE, A. **Opioides**. In: TRANQUILLI, W; THURMON, J; GRIMM, K. Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária– Revisão técnica Flavio Massone; Tradução Idilia Vanzellotti, Patricia Lydie Voeux, Roberto Thiesen. – 5.ed. – Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. Cap 11 Pág 611 – 675.

LONGLEY L.; **Anaesthesia and analgesia in rabbits and rodents**. Practice 30, (2008), p. 92 e 97.

MOSLEY, C. A. **Equipamento Anestésico**. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária – Revisão técnica Flavio Massone; Tradução Idilia Vanzellotti, Patricia Lydie Voeux, Roberto Thiesen. – 5ª ed. – Rio de Janeiro: Roca, 2017. Cap 3, p. 107.

NOWLAND, M; LEBOWSKY, R. **Guidelines on Anesthesia and Analgesia in Rabbits**. 2017.

OGUNTOYE, C. O; OYEWANDE, O. A; AFOLABI, O. O. **Evaluation of Tramadol-Midazolam-Ketamine Anaesthesia in Rabbits**. Department of Veterinary Surgery and Radiology, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria. Niger. J. Physiol: 2018, p. 145-149.

ORR, H.E.; ROUGHAN, J.V.; FLECKNELL, P.A. **Assessment of ketamine and medetomidine anaesthesia in the domestic rabbit.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.32, p.271-279, 2005.

PEREIRA, D. A.; MARQUES, J. A.; BORGES, P. A.; BATISTA, P. A. C. S.; OLIVEIRA, C. A.; NUNES, N.; LOPES, P. C. F. **Efeitos cardiorrespiratórios da metadona, pelas vias intramuscular e intravenosa, em cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia.** Braz J Vet Res Anim Sci 2013; 65: p. 967-974.

PESSOA, C. **Lagomorpha (coelho, lebre e tapiti).** In: CUBAS, Z. SILVA, J; DIAS, J. Tratado de animais selvagens: medicina veterinária – 2.ed. – São Paulo: Editora Roca, 2014. Cap 56, p. 1237.

RAILLARD, M.; CASTRILLO, J. M.; SPREUX, D.; GAUTHIER, O.; GWENOLA TOUZOT, G. J.; DORAN, D. H. **Comparison of medetomidine–morphine and medetomidine–methadone for sedation, isoflurane requirement and postoperative analgesia in dogs undergoing laparoscopy.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2016.

SANTANGELO, B.; MICIELI, F.; MOZZILLO, T.; REYNAUD, F.; MARINO, F.; AULETTA, L.; VESCE, G. **Transnasal administration of a combination of dexmedetomidine, midazolam and butorphanol produces deep sedation in New Zealand White rabbits.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2016, 43, p. 209–214.

SCHROEDER C. A.; SMITH L. J.; **Respiratory rates and arterial blood-gas tensions in healthy rabbits given buprenorphine, butorphanol, midazolam, or their combinations.** J Am Assoc Lab Anim Sci 50, (2011), p. 205– 211.

SIBBALD, R. **Principles of rabbit anaesthesia for veterinary nurses.** The Veterinary Nurse, (2018), Vol. 9, n 4.

SILVA, E; BORBOLETA, L; TELLES, T; FONSECA, V; MELO, M. **EcoDopplercardiografia em coelhos: uso de midazolam e midazolam associado à cetamina.** Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. vol.63 n°6 Belo Horizonte, 2011.

TOUZOT, G; NINO, V; DORAN, D. **Comparison of methadone and morphine sedation and analgesia in the NZW rabbit.** Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2015.

ANEXO I - Escala de sedação de Bellini et al. (2014) em coelhos.

Postura

- 0 Normal
- 1 Sentado com cabeça acima
- 2 Deitado severamente, de cabeça para baixo
- 3 Deitado lateralmente
- 4 Deitado dorsalmente, respondendo a estímulos
- 5 Deitado dorsalmente, não se move quando estimulado

Resistência ao rolamento dorsal

- 0 Resistência normal
- 1 Moderada resistência
- 2 Leve resistência
- 3 Sem resistência

Tônus mandibular

- 0 Normal
- 1 Não há resistência à abertura da boca

Reflexo palpebral

- 0 Normal
 - 1 Diminuiu
 - 2 Ausente
-

ANEXO II - Escala de sedação adaptada de Comassetto et al. (2014) em suínos.

Relaxamento Muscular

- 0 Tônus mandibular e de membros normal;
- 1 Leve (resistência na flexão dos membros ou na abertura da boca);
- 2 Moderado (pouca resistência na flexão dos membros ou na abertura da boca);
- 3 Intenso (sem resistência na flexão dos membros ou na abertura da boca).

Resposta à Estímulos

- 0 Resposta normal;
 - 1 Leve (reage a estímulos com os olhos e o corpo);
 - 2 Moderada (reage a estímulos com os olhos, mas não mexe o corpo);
 - 3 Intensa (não reage aos estímulos).
-