

I

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

FERNANDA CANELLO BANDIERA

**INFUSÃO CONTÍNUA COM CETAMINA E XILAZINA ASSOCIADAS
OU NÃO AO ÉTER GLICERIL GUAIACOLATO EM COELHOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Uruguaiana

2016

FERNANDA CANELLO BANDIERA

**INFUSÃO CONTÍNUA COM CETAMINA E XILAZINA ASSOCIADAS
OU NÃO AO ÉTER GLICERIL GUAIACOLATO EM COELHOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciência Animal da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Thiesen

Uruguiana
2016

FERNANDA CANELLO BANDIERA

**INFUSÃO CONTÍNUA COM CETAMINA E XILAZINA ASSOCIADAS
OU NÃO AO ÉTER GLICERIL GUAIACOLATO EM COELHOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto sensu em Ciência Animal da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciência Animal.

Área de concentração: Sanidade Animal.

Linha de Pesquisa: Anestesiologia Veterinária.

Dissertação defendida e aprovada em 29 de Agosto de 2016.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Roberto Thiesen- Orientador
(UNIPAMPA – Campus Uruguaiana/RS)

Dr. Thomas Normanton Guim
(Universidade Federal de Pelotas – UFPel)

Dr. Marília Teresa de Oliveira
(UNIPAMPA – Campus Uruguaiana/RS)

RESUMO

A Anestesia Total Intravenosa (TIVA) é técnica anestésica muito útil na rotina veterinária. Uma das associações anestésicas mais usadas para TIVA é a de cetamina, xilazina e EGG (éter-gliceril-guaiacolato), indicada principalmente para equinos. No presente estudo objetivou-se avaliar a influência do protocolo anestésico com cetamina e xilazina associadas ou não ao EGG em coelhos, sobre a frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), frequência respiratória (f), tensão de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO_2), temperatura retal (TR), concentrações sanguíneas de lactato e glicose e reflexo à eletroestimulação. Foram utilizados 10 animais, submetidos à dois procedimentos anestésicos, com um mês de intervalo entre eles e de forma randomizada. Em ambos os grupos, a indução anestésica foi realizada com Cetamina na dose de 20mg/kg associada a Xilazina na dose de 1mg/kg, por via IV. Logo após a indução deu-se início à infusão contínua de solução contendo 10mg/ml de Cetamina, 0,3mg/ml de Xilazina e 50mg/ml de EGG no grupo denominado de Grupo CXE e 10mg/ml de Cetamina e 0,3mg/ml de Xilazina no grupo denominado Grupo CX, na velocidade de 8ml/kg/h administrada por meio de bomba de infusão. Os parâmetros foram aferidos em intervalos de 10 minutos, por 90 minutos (T10, T20...T90), após o início das infusões. Amostras sanguíneas foram colhidas antes da indução, em T30, T60 e T90, para aferição dos níveis plasmáticos de lactato e glicose. Os valores de PAS, PAD e PAM foram menores em todos os momentos em relação aos valores basais em ambos os grupos. No GCXE, os valores foram significativamente menores que em GCX a partir de T20 até o término da infusão. A f foi menor em T90 no GCXE. Os valores de EtCO_2 foram menores em GCXE em T50 e T60. A TR diminuiu em ambos os grupos, sendo essa diferença significativa a partir de T30 em relação ao basal. A concentração sérica de lactato foi significativamente menor em relação ao basal em T30 no GCXE e T60 e T90 em ambos os grupos. No GCX, a glicemia foi significativamente maior que os valores basais em T90. A resposta ao estímulo elétrico nociceptivo não diferiu entre os grupos. Aos 10 minutos de infusão (T10) 70% dos animais do GCX mostraram resposta positiva ao estímulo nociceptivo assim como 60% dos animais do GCXE responderam ao estímulo. Nos 20 e 30 minutos de infusão (T20 e T30) somente 10% dos animais do GCX não apresentaram resposta ao estímulo nociceptivo enquanto 30% dos animais do GCXE não responderam ao estímulo nociceptivo. A partir dos 30 minutos de infusão 100% dos animais do GCX respondeu aos estímulos nociceptivos em todos os tempos até os 90 minutos de infusão (T90). No GCXE, 30% dos animais se mantiveram

sem resposta aos estímulos nociceptivos e no final nas das avaliações (T90) 80% dos animais já havia respondido ao estímulo nociceptivo. O protocolo anestésico usando cetamina e xilazina associadas ou não ao EGG em infusão contínua, nas doses utilizadas, resultou em hipotensão acentuada e não foi capaz de abolir de forma efetiva a resposta aos estímulos nociceptivos em coelhos, não sendo, portanto, indicado para o uso na rotina anestésica dessa espécie.

Palavras chave: TIVA, anestesia, lagomorfos, intravenosa, guiafenesina

ABSTRACT

Total Intravenous Anesthesia (TIVA) is a very useful anesthetic technique in veterinary anesthetic routine. One of the anesthetic associations more used to TIVA is the Ketamine, Xylazine and GGE (Glyceryl Guaiacolate Ether), especially suitable for horses. The present study aimed to test the anesthetic protocol Ketamine and Xylazine associated or not to GGE in rabbits. It was evaluated the changes in heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean (MAP), respiratory rate (f), carbon dioxide tension at the end of exhalation (EtCO₂), rectal temperature (RT), blood concentrations of lactate and glucose and electrical stimulation reflection in rabbits submitted to Total intravenous anesthesia with two experimental protocols. Ten animals were submitted to two anesthetic procedures, with a month between them and randomly. In both groups, anesthesia was induced with Ketamine 20mg/kg associated with Xylazine at a dose of 1 mg/kg intravenously. Right after the induction, was started the continuous infusion of a solution containing 10mg/ml Ketamine, 0.3mg/ml Xylazine and 50mg/ml GGE at group called GCXE Group and 10mg/mL Ketamine and 0.3 mg/ml Xylazine at group named Group GCX, in the rate of 8ml/kg/hr administered by infusion pump. The parameters were measured in 10-minute intervals for 90 minutes (T10, T20 ... T90) after the start of infusion. Blood samples were taken before anesthesia induction, at T30, T60 and T90, for glucose and lactate serum levels. The SBP, DBP, and MAP were lower at all times in relation to baseline values in both groups. In GCXE the values were significantly lower than in GCX from T20 until the end of the infusion. The f was lower in T90 on GCXE. EtCO₂ values were lower in GCXE at T50 and T60. RT decreased in both groups, with significant differences from T30 until the end comparing with baseline. The lactate serum concentration was significantly lower compared to baseline in the T30 at GCXE and T60 and T90 in both groups. At GCX, blood glucose was significantly higher than baseline in T90. The response to the nociceptive electrical stimulation did not differ between groups. 10 minutes after the start of the infusion (T10) 70% of the animals of the GCX showed positive response to nociceptive stimuli as well as 60% of GCXE the animals responded to the stimulus. In the 20 and 30-minute infusion (T20 and T30) only 10% of animals at GCX did not respond to noxious stimuli while 30% of animals at GCXE did not respond to noxious stimuli. From the 30-minute infusion 100% at GCX animals responded to nociceptive stimuli at all times until the 90-minute infusion (T90). In GCXE, 30% of the animals remained unresponsive to noxious stimuli and in the end

of ratings (T90) 80% of the animals had responded to nociceptive stimulus. The anesthetic protocol using Ketamine and Xylazine associated or not to EGG continuous infusion, at the doses used, was not enough to abolish effectively the response to nociceptive stimuli and caused severe hypotension, and is not therefore suitable for use in anesthetic routine of rabbits.

Keywords: TIVA, anesthesia, lagomorphs, intravenous, guaiphenesin

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Imagem gráfica demonstrando a porcentagem (%) de animais sem resposta ao estímulo elétrico ao decorrer do tempo, que receberam infusão contínua de cetamina e xilazina, associadas (GCXE) ou não (GCX) ao EGG.....pág. 18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (σ) da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) em milímetros de mercúrio (mmHg), de coelhos anestesiados com infusão contínua de cetamina e xilazina associadas (GCXE) ou não (GCX) ao éter-gliceril-guaiacolato (EGG).....pág.15

Tabela 2: Valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (σ) da frequência respiratória (f) em respirações por minuto (rpm), pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração (PEtCO₂), em milímetros de mercúrio (mmHg) e temperatura (T) em graus Celcius (°C), de coelhos anestesiados com infusão contínua de cetamina e xilazina associadas (GCXE) ou não (GCX) ao éter-gliceril-guaiacolato (EGG).....pág.16

Tabela 3: Valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (σ) da concentração sanguínea de Lactato em mg/dL e concentração sanguínea de Glicose em mg/dL, de coelhos anestesiados com infusão contínua de cetamina e xilazina associadas (GCXE) ou não (GCX) ao éter-gliceril-guaiacolato (EGG).....pág.17

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	VIII
LISTA DE TABELAS	IX
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	2
2.1 GERAIS	2
2.2 ESPECÍFICOS	2
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	2
3.1 CETAMINA, XILAZINA E EGG	3
4. ARTIGO CIENTÍFICO	7
5. CONCLUSÃO	25
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1. INTRODUÇÃO

A necessidade de se buscar formas seguras de anestesia em animais exóticos tem se tornado cada vez mais notável no cenário atual da medicina veterinária. Há dois principais motivos pelos quais uma anestesia nesses animais é requerida: em casos onde há necessidade de imobilização para avaliação do paciente ou para pequenos procedimentos e casos onde a necessidade é de uma anestesia mais duradoura, até que se atinja um plano anestésico moderado. (Longley, 2008).

É imprescindível que o anestesista esteja ciente dos desafios específicos relacionados à espécie que necessita anestésiar e assim, tenha o domínio dos procedimentos de imobilização do animal (Tranquilli *et al.*, 2013). Como exemplo, pode-se citar que coelhos possuem particularidades anatômicas que tornam o processo de intubação endotraqueal mais complicado do que em outras espécies (Corleta *et al.*, 1992; Kersjes *et al.*, 1999; Sirois, 2007).

Como alternativa à anestesia inalatória, a anestesia total intravenosa (TIVA) pode ser utilizada, técnica esta que consiste na associação de fármacos para serem utilizados exclusivamente pela via intravenosa, em forma de bolus ou por infusão contínua e que pode ser executada de forma segura, com fármacos de meia vida curta, os quais permitem o controle efetivo do plano e da profundidade anestésica (Massone, 2011; Hedenqvist *et al.*, 2013).

Em coelhos, uma das principais associações anestésicas utilizadas é a associação de cetamina e xilazina pela via intramuscular (Tranquilli *et al.*, 2013). A associação de cetamina e xilazina pela técnica de TIVA em coelhos já foi descrita por (Wyatt *et al.*, 1989) e resultou em uma anestesia consistente e segura por um período de tempo prolongado. Ainda assim, o próprio autor sugere que outro relaxante muscular de ação central deveria ser associado ao protocolo a fim de diminuir a dose e efeitos colaterais dos outros fármacos.

O éter-gliceril-guaiacolato (EGG) é um relaxante muscular de ação central, amplamente utilizado em equinos, adicionado à um protocolo que associa cetamina e xilazina pela técnica de TIVA (Lerche, 2013), associação esta conhecida como “triple drip”. Cetamina, xilazina e EGG associados foram utilizados associados em diversas espécies, entre elas suínos (Thurmon *et al.*, 1986), cães (Mezerová *et al.*, 1992), gatos (Brown *et al.*, 1991), ovelhas (Lin *et al.*, 1993), entre outros, apresentando em todas elas, resultados satisfatórios e boa aplicabilidade. O uso de EGG foi descrito em coelhos apenas uma vez e isoladamente ou associado à cetamina em um

único *bolus* intravenoso (Olson *et al.*, 1987), onde promoveu excelente relaxamento muscular com pouca influência nos parâmetros fisiológicos. Entretanto, esse fármaco associado a cetamina e xilazina como anestesia total intravenosa ainda não foi descrito em coelhos.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAIS

Realizar a avaliação do uso de Cetamina e Xilazina associadas ou não ao EGG na forma de anestesia total intravenosa em coelhos.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar as alterações na frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória, EtCO₂ e temperatura retal durante a infusão contínua de cetamina e xilazina associadas ou não ao EGG;
- Avaliar a concentração sérica de lactato e glicose durante a infusão contínua de cetamina e xilazina associadas ou não ao EGG;
- Avaliar a resposta ou não a estímulos elétricos nociceptivos durante a infusão contínua de cetamina e xilazina associadas ou não ao EGG;

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Anestésias de longa duração são necessárias tanto no meio experimental, como no meio clínico e cirúrgico. A anestesia inalatória é uma técnica efetiva para obtenção de anestesia prolongada, porém, deve se levar em conta a necessidade do uso de equipamentos e procedimentos específicos quando se faz uso desse tipo de anestesia. (Hedenqvist *et al.*, 2013). Em coelhos, particularidades anatômicas da fissura oral fazem com que a intubação endotraqueal (imprescindível quando se utiliza anestesia inalatória) se torne um procedimento difícil que requer certa prática de quem está executando, e, por fim, com grandes chances de

erro (Corleta et al., 1992; Kersjes et al., 1999). Esses animais possuem uma língua grande, com uma elevação na porção posterior, que limita o acesso a laringe e torna a intubação, no mínimo, desafiadora (Sirois, 2007).

Atualmente, o desenvolvimento de anestésicos injetáveis com uma meia vida curta para serem usados por via intravenosa, possibilitou o controle da duração e profundidade anestésica de maneira mais efetiva, similar ao que se obtém com anestésicos inalatórios (Hedenqvist et al., 2013). A TIVA é uma excelente alternativa a anestesia inalatória. Essa técnica consiste na administração de fármaco ou associação de fármacos por via intravenosa a fim de promover um determinado estado anestésico. É indicado que quando se opta pela técnica de TIVA, utilize-se uma associação de fármacos com o intuito de se obter os quatro principais componentes da anestesia geral: amnesia, abolição dos reflexos autonômicos, analgesia e relaxamento muscular (Massone, 2011; Tranquilli *et al.*, 2013). Lerche (2013) defende que um dos principais meios alternativos de anestesia sem que se precise intubar o animal é a TIVA e que em equinos, esta técnica é extensamente utilizada oferecendo muitas vantagens, sendo de fácil uso e aplicação, reduzido custo (por não necessitar de equipamentos de anestesia inalatória), possibilidade de uso em situações à campo, boa manutenção da função cardiovascular e recuperação facilitada.

Tranquilli et al. (2013) enfatiza que pode-se chegar a uma anestesia cirúrgica em coelhos utilizando-se anestésicos injetáveis, porém nenhum deles, isoladamente, proporciona uma anestesia segura e duradoura, com perda de consciência, relaxamento muscular e analgesia, sendo a cetamina o principal fármaco usado em associações em coelhos, geralmente com outros fármacos que produzam sedação e analgesia e relaxamento muscular.

3.1 CETAMINA, XILAZINA E EGG

Os efeitos clássicos da cetamina são principalmente atribuídos à uma depressão dose dependente do Sistema Nervoso Central, podendo-se obter amnesia e acentuada analgesia mas não necessariamente perda de consciência. Devido à este fato, a cetamina é classificada como um agente dissociativo e não como anestésico geral. Mesmo que não haja a total perda de consciência, o uso da cetamina em dose adequada leva a uma completa dissociação do animal ao ambiente (Kohrs e Durieux, 1998).

Os mecanismos de ação dos anestésicos dissociativos tem sido classicamente descritos como depressão seletiva da atividade neuronal em áreas específicas do cérebro. Porém mais recentemente, tem sido enfaticamente proposto que o antagonismo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) seria o mecanismo molecular relacionado com o efeito anestésico, analgésico, psicomimético e neuroprotetor dos agentes considerados dissociativos (Kohrs e Durieux, 1998; Tranquilli *et al.*, 2013)

A cetamina não é usada como anestésico único em coelhos e a sua associação com fármacos que sejam sedativos e analgésicos é enfaticamente indicada. A associação da cetamina com esses fármacos produz planos anestésicos cirúrgicos. Uma das classes de fármacos mais usada para obtenção de plano cirúrgico em coelhos associado a cetamina é a dos agonistas de receptores α -2 adrenérgicos, como a medetomidina e a xilazina. (Tranquilli *et al.*, 2013).

A ação dos fármacos agonistas de receptores α -2 adrenérgicos se dá através dos receptores α -2, que estão espalhados em todos os tecidos do organismo, tendo a noradrenalina como ligante principal. Os efeitos sedativos e dos agonistas α -2 são mediadas pela ativação de autorreceptores supraespinhais ou receptores pós sinápticos, e os efeitos analgésicos são mediados pela ativação de heteroreceptores situados no corno dorsal da medula espinhal. (Tranquilli *et al.*, 2013). A administração de xilazina pode induzir à um período breve de hipertensão e bradicardia reflexa, seguidas por um período um pouco mais prolongado de diminuição do débito cardíaco e pressão arterial. A redução da frequência e débito cardíaco causada pela xilazina, pode ser compensada pela administração concomitante com a cetamina, que eleva e também incrementa a pressão arterial e resistência vascular sistêmica ((Borkowski *et al.*, 1990).

O uso de cetamina associada a xilazina em coelhos é indicado pela maioria dos autores por via intramuscular, onde se obtém um plano anestésico cirúrgico de em média 30 a 40 minutos, dependendo das doses utilizadas (Tranquilli *et al.*, 2013). Porém Wyatt *et al.* (1989) propuseram a associação de cetamina e xilazina, administradas como anestesia total intravenosa em coelhos, a fim de obter uma anestesia segura e prolongada. Com uso desse protocolo anestésico, os animais foram mantidos em um plano anestésico cirúrgico, por um período de tempo longo (4 horas), porém com acentuada queda da pressão arterial, chegando até 42,1 % de diminuição. Tranquilli *et al.* (2013) explica a diminuição exacerbada da pressão arterial pela da ação da xilazina, que tem como efeito a redução do tônus simpático, resultante da ativação de receptores alfa 2 centrais e periféricos, que levam a esse resultado, diminuindo inclusive a frequência

cardíaca, aumentando o tônus vagal e o reflexo dos barorreceptores e, por esse motivo, muitas das alterações fisiológicas podem ser atribuídas a esse fármaco.

Para uma anestesia injetável mais profunda em coelhos, porém segura, é recomendada a associação de cetamina e xilazina à uma medicação pré anestésica com fármacos de ação miorelaxante central, para que se possa reduzir a dose e efeitos adversos desses fármacos, principalmente da xilazina. Os principais relaxantes musculares indicados são diazepam e midazolam (Massone, 2011).

Diazepam ou midazolam, são enfaticamente indicados para associação à maioria dos protocolos em coelhos (Tranquilli et al., 2013). Entretanto, principal relaxante muscular associado à cetamina e xilazina para a técnica de TIVA em equinos é o Éter Gliceril Guaiacol (EGG), também conhecido como guaifenesina (Brock and Hildebrand, 1990; Davidson, 2008; Lerche, 2013; Muir and E., 2009). O EGG é um relaxante muscular de ação central, não sendo considerado como anestésico propriamente dito, mas bloqueia seletivamente reflexos na medula espinhal e em algumas áreas do cérebro, por isso, quando usado em doses adequadas, ajuda a causar efeitos sedativos, hipnóticos e graus leves de analgesia (Muir and E., 2009). Porém o uso de EGG como relaxante muscular em coelhos não está indicado em nenhuma literatura, assim como o uso de infusão contínua desses fármacos associados, através da técnica de TIVA.

Na literatura compulsada, foi encontrado um único trabalho onde o EGG foi administrado em uma única aplicação juntamente com a cetamina em coelhos. Essa aplicação não resultou em alterações fisiológicas acentuadas, levou a perda dos reflexos e bom relaxamento muscular, porém por somente 30 minutos (Olson et al., 1987). Não se sabe se a infusão contínua desses fármacos ainda mantém os parâmetros fisiológicos dentro da média aceitável de alteração como constatado em uma única aplicação.

Em gatos, o protocolo de cetamina, xilazina e EGG foi administrado para anestesia total intravenosa, por um período total de seis horas de infusão. Durante esse período, os gatos se mantiveram anestesiados, com perda dos reflexos, porém sem alterações significativas nas funções vitais, o que levou a conclusão que a infusão contínua com cetamina, xilazina e EGG em gatos produz uma anestesia total intravenosa segura e de fácil aplicação, tendo somente como alteração significativa acidose metabólica moderada (Brown et al., 1991).

A associação de cetamina, xilazina e EGG também foi testada em cães, onde se obteve um plano anestésico cirúrgico, sem alterações significativas nos parâmetros cardíacos, respiratórios e no equilíbrio ácido-base. Como resultados, os autores recomendam o protocolo como sendo seguro e uma forma de anestesia viável principalmente onde a anestesia inalatória não é possível (Mezerová et al., 1992).

Em suínos, o protocolo de indução e manutenção com cetamina, xilazina e EGG também demonstrou bons resultados. Valores de pressão arterial e parâmetros cardiorrespiratórios não tiveram alterações significativas em um plano anestésico cirúrgico, como conclusão, o protocolo também foi indicado como seguro pelo autores, proporcionando uma anestesia segura por um tempo médio de 2 horas. (Thurmon et al., 1986). Cetamina, xilazina e EGG também foram usada em infusão contínua em ovelhas mantidas em respiração espontânea, o protocolo se manteve seguro durante 1 hora de infusão, sem alterações significativas nas funções vitais e resultou em anestesia cirúrgica, após esse tempo houveram alterações significativas nos parâmetros cardiovasculares apenas (Lin et al., 1993).

Em várias espécies o protocolo foi testado e obteve bons resultados, principalmente na prática anestésica de equinos, onde é extensamente utilizado de forma muito efetiva, em geral, para anestésias onde não se têm o acesso a anestesia inalatória (Davidson, 2008). Por esse motivo se acredita que em coelhos essa associação de fármacos também possa trazer bons resultados e ser aplicável.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

Os resultados desta dissertação estão apresentados sob a forma de artigo científico. As seções Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas encontram-se no manuscrito a seguir. O manuscrito está formatado de acordo com as normas do periódico *Acta Scientiae Veterinariae*, ISSN 1678-0345 (impresso) e 1679-9216 (on-line), para o qual será submetido.

1 Anestesia Total Intravenosa com Cetamina e Xilazina Associadas ou Não ao EGG em 2 Coelhos

3 Fernanda C. Bandiera¹ & Roberto Thiesen²

4 ¹Discente PPGCA – UNIPAMPA (Bolsista FAPERGS). ²Docente PPGCA - UNIPAMPA
5 Programa de Pós Graduação em Ciência Animal. Universidade Federal do Pampa
6 (UNIPAMPA). Campus Uruguaiana/ RS/ Brasil. CEP: 97500-970.

7 *Autor para correspondência: fer_canello@hotmail.com
8

9 RESUMO

10 Avaliou-se as alterações de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS),
11 diastólica (PAD) e média (PAM), frequência respiratória (*f*), tensão de dióxido de carbono ao
12 final da expiração (EtCO₂), temperatura retal (TR), concentrações sanguíneas de lactato e
13 glicose e reflexo à eletroestimulação de coelhos submetidos à anestesia total intravenosa com
14 dois protocolos experimentais. Foram utilizados 10 animais, submetidos à dois procedimentos
15 anestésicos, com um mês de intervalo entre eles e de forma randomizada. Em ambos os grupos,
16 a indução anestésica foi realizada com Cetamina na dose de 20mg/kg associada a Xilazina na
17 dose de 1mg/kg, por via IV. Logo após a indução deu-se início à infusão contínua de solução
18 contendo 10mg/ml de Cetamina, 0,3mg/ml de Xilazina e 50mg/ml de EGG no grupo
19 denominado de Grupo CXE e 10mg/ml de Cetamina e 0,3mg/ml de Xilazina no grupo
20 denominado Grupo CX, na velocidade de 8ml/kg/h administrada por meio de bomba de infusão.
21 Os parâmetros foram aferidos em intervalos de 10 minutos, por 90 minutos (T10, T20...T90),
22 após o início das infusões. Os valores de PAS, PAD e PAM foram menores em todos os
23 momentos em relação aos valores basais em ambos os grupos. No GCXE, os valores foram
24 significativamente menores que em GCX a partir de T20 até o término da infusão. A *f* foi menor
25 em T90 no GCXE. Os valores de EtCO₂ foram menores em GCXE em T50 e T60. A TR
26 diminuiu em ambos os grupos, sendo essa diferença significativa a partir de T30 em relação ao
27 basal. A concentração sérica de lactato foi significativamente menor em relação ao basal em
28 T30 no GCXE e T60 e T90 em ambos os grupos. No GCX, a glicemia foi significativamente
29 maior que os valores basais em T90. A resposta ao estímulo elétrico nociceptivo não diferiu
30 entre os grupos. Aos 10 minutos de infusão (T10) 70% dos animais do GCX mostraram resposta
31 positiva ao estímulo nociceptivo assim como 60% dos animais do GCXE responderam ao
32 estímulo. Nos 20 e 30 minutos de infusão (T20 e T30) somente 10% dos animais do GCX não

33 apresentaram resposta ao estímulo nociceptivo enquanto 30% dos animais do GCXE não
34 responderam ao estímulo nociceptivo. A partir dos 30 minutos de infusão 100% dos animais do
35 GCX respondeu aos estímulos nociceptivos em todos os tempos até os 90 minutos de infusão
36 (T90). No GCXE, 30% dos animais se mantiveram sem resposta aos estímulos nociceptivos e
37 no final nas das avaliações (T90) 80% dos animais já havia respondido ao estímulo nociceptivo.
38 O protocolo anestésico usando cetamina e xilazina associadas ou não ao EGG em infusão
39 contínua, nas doses utilizadas, causou hipotensão acentuada e não foi suficiente para abolir de
40 forma efetiva a resposta aos estímulos nociceptivos, não sendo, portanto, indicado para o uso
41 na rotina anestésica de coelhos.

42

ABSTRACT

43 It was evaluated the changes in heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood
44 pressure (DBP) and mean (MAP), respiratory rate (f), carbon dioxide tension at the end of
45 exhalation (EtCO₂), rectal temperature (RT), blood concentrations of lactate and glucose and
46 electrical stimulation reflection in rabbits submitted to Total intravenous anesthesia with two
47 experimental protocols. Ten animals were submitted to two anesthetic procedures, with a month
48 between them and randomly. In both groups, anesthesia was induced with Ketamine 20mg/kg
49 associated with Xylazine at a dose of 1 mg/kg intravenously. Right after the induction, was
50 started the continuous infusion of a solution containing 10mg/ml Ketamine, 0.3mg/ml Xylazine
51 and 50mg/ml Guaifenesin at group called CXE Group and 10mg/mL Ketamine and 0.3 mg/ml
52 Xylazine at group named group CX, in the rate of 8ml/kg/hr administered by infusion pump.
53 The parameters were measured in 10-minute intervals for 90 minutes (T10, T20 ... T90) after
54 the start of infusion. The SBP, DBP, and MAP were lower at all times in relation to baseline
55 values in both groups. In GCXE the values were significantly lower than in GCX from T20
56 until the end of the infusion. The f was lower in T90 on GCXE. EtCO₂ values were lower in
57 GCXE at T50 and T60. RT decreased in both groups, with significant differences from T30
58 until the end comparing with baseline. The lactate serum concentration was significantly lower
59 compared to baseline in the T30 at GCXE and T60 and T90 in both groups. At GCX, blood
60 glucose was significantly higher than baseline in T90. The response to the nociceptive electrical
61 stimulation did not differ between groups. 10 minutes after the start of the infusion (T10) 70%
62 of the animals of the GCX showed positive response to nociceptive stimuli as well as 60% of
63 GCXE the animals responded to the stimulus. In the 20 and 30-minute infusion (T20 and T30)
64 only 10% of animals at GCX did not respond to noxious stimuli while 30% of animals at GCXE
65 did not respond to noxious stimuli. From the 30-minute infusion 100% at GCX animals

66 responded to nociceptive stimuli at all times until the 90-minute infusion (T90). In GCXE, 30%
67 of the animals remained unresponsive to noxious stimuli and in the end of ratings (T90) 80%
68 of the animals had responded to nociceptive stimulus. The anesthetic protocol using Ketamine
69 and Xylazine associated or not to EGG continuous infusion, at the doses used, was not enough
70 to abolish effectively the response to nociceptive stimuli and caused severe hypotension, and is
71 not therefore suitable for use in anesthetic routine of rabbits.

72

73

INTRODUÇÃO

74 Anestésias de longa duração e que atinjam um plano cirúrgico estável são necessárias com
75 certa frequência em animais exóticos e de laboratório. A anestesia inalatória é um meio efetivo
76 de se obter uma anestesia prolongada, entretanto para esse tipo de anestesia, são necessários
77 equipamentos, muitas vezes não disponíveis, e procedimentos específicos, como a intubação
78 endotraqueal (Longley, 2008; Hedenqvist *et al.*, 2013). No caso de coelhos, particularidades
79 anatômicas da cavidade oral fazem com que a intubação endotraqueal se torne um procedimento
80 difícil que requer certa prática de quem está executando e que, por fim, leva a grandes chances
81 de erro e de traumas à laringe (Corleta *et al.*, 1992; Kersjes *et al.*, 1999; Sirois, 2007).

82 O desenvolvimento de anestésicos injetáveis com meia vida curta, que possam ser usados
83 de maneira intravenosa e contínua, possibilita o controle da duração e profundidade anestésica
84 de maneira efetiva, similar aos anestésicos inalatórios (Hedenqvist *et al.*, 2013). Neste contexto,
85 a anestesia total intravenosa (TIVA) torna-se alternativa à anestesia inalatória, sendo esta
86 prática já consagrada em outras espécies, como, equinos (Lerche, 2013) e cães (Waelbers *et al.*,
87 2009).

88 Pode-se chegar a uma anestesia cirúrgica em coelhos utilizando-se anestésicos injetáveis,
89 porém nenhum deles, isoladamente, proporciona uma anestesia segura e duradoura, com perda
90 de consciência, relaxamento muscular e analgesia. A cetamina associada a outros fármacos, que
91 produzam relaxamento muscular e analgesia, pode resultar em vários planos de anestesia,
92 porém ela, como agente único, não é efetiva. Uma das classes de fármacos mais usada para
93 obtenção de plano cirúrgico em coelhos associado a cetamina é a dos agonistas α -2
94 adrenérgicos, como a medetomidina e a xilazina (Tranquilli *et al.*, 2013).

95 O uso de Cetamina associada a Xilazina em coelhos é indicado pela maioria dos autores por
96 via intramuscular, onde se obtém um plano anestésico cirúrgico com duração de, em média, 30

97 a 40 minutos (Tranquilli et al., 2013). Utilizando-se a mesma associação, porém por via
98 intravenosa e por infusão contínua em coelhos, Wyatt *et al.*, (1989) conseguiram manter os
99 animais em plano anestésico cirúrgico por um período quatro horas.

100 Para uma anestesia injetável com um plano anestésico adequado para cirurgia em coelhos,
101 é recomendada a associação de cetamina e xilazina à uma medicação pré anestésica com
102 fármacos de ação miorrelaxante central, sendo citado diazepam e midazolam, para que se possa
103 assim reduzir a dose e efeitos adversos da cetamina e principalmente da xilazina (Massone,
104 2011). Em outras espécies, como os equinos, utiliza-se o éter-gliceril-guaiacolato (EGG)
105 associado à cetamina e xilazina, com essa finalidade (Brock e Hildebrand, 1990; Davidson,
106 2008; Muir e E., 2009; Lerche, 2013). Em coelhos, o EGG administrado em uma única
107 aplicação juntamente com a Cetamina não resultou em alterações fisiológicas acentuadas, no
108 entanto levou a perda dos reflexos protetores e bom relaxamento muscular por 30 minutos
109 (Olson *et al.*, 1987). Porém, a associação deste fármaco à cetamina e xilazina para TIVA nunca
110 foi descrita em coelhos.

111 Dessa maneira, hipotetizou-se que a associação do EGG ao protocolo de TIVA com
112 cetamina e xilazina em coelhos produziu melhores planos anestésicos sem, no entanto, afetar
113 negativamente variáveis fisiológicas. Com isso, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o
114 plano anestésico através da resposta ou não aos estímulos nociceptivos e variáveis
115 cardiorrespiratórias, assim como o efeito sobre níveis plasmáticos de glicose e lactato, em
116 coelhos anestesiados com cetamina e xilazina, por infusão contínua, associadas ou não ao éter-
117 gliceril-guaiacolato.

118

119 MATERIAL E MÉTODOS

120 Animais

121 O estudo teve aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade
122 Federal do Pampa (UNIPAMPA), sob o protocolo número 028/2015. Foram utilizados 10
123 coelhos da raça Nova Zelândia, de idade entre oito a doze meses, pesando entre 2,5 e 3,5 kg,
124 sendo 5 machos, adquiridos em local especializado na criação da espécie. Os animais foram
125 mantidos no setor de Cunicultura da UNIPAMPA– Campus de Uruguaiana, em gaiolas
126 individuais, recebendo alimentação padronizadas para a espécie e água *ad libidum*, durante todo
127 o período experimental. Foi realizado um período de adaptação de 30 dias antes do início do

128 estudo. Os animais utilizados foram considerados hígidos, mediante exame clínico e
129 classificados como pacientes ASA I por meio do critério de seleção da American Society of
130 Anesthesiologists (ASA). Foram excluídos aqueles que se encontravam com alterações
131 significativas no exame clínico. Após o término do estudo todos os animais foram
132 encaminhados para a adoção.

133 **Grupos Experimentais**

134 Todos os animais foram anestesiados duas vezes, de forma randomizada, compondo
135 assim, dois grupos experimentais. Os animais receberam uma solução contendo cetamina e
136 xilazina associadas ou não ao éter-gliceril-guaiacolato, sendo chamados respectivamente de
137 GCXE e GCX.

138 **Protocolo experimental**

139 A administração do protocolo anestésico foi feita exclusivamente por via intravenosa,
140 tendo sido utilizada a veia cefálica tanto para a indução quanto para a infusão contínua. A área
141 sobre as veias cefálicas direita e esquerda foi tricotomizado e logo após, foi feita a aplicação de
142 pomada anestésica a base de lidocaína e prilocaína (EMLA) com o intuito de diminuir o
143 desconforto do animal durante o acesso venoso, realizado com cateter 22G, visto que os animais
144 estavam acordados. Também foi tricotomizada a área do pavilhão auditivo sobre a artéria
145 central da orelha, aplicado a pomada anestésica, para posterior canulação da artéria com cateter
146 24G.

147 A indução anestésica foi realizada com a partir da administração de cetamina na dose
148 de 20mg/kg associada a xilazina na dose de 1mg/kg. O tempo de indução e o volume foram
149 padronizados em 60 segundos e 1 mL, respectivamente, sendo sempre completado o volume
150 anestésico com solução fisiológica. Logo após a indução deu-se início à infusão contínua de
151 solução contendo 10mg/ml de Cetamina, 0,3mg/ml de Xilazina e 50mg/ml de EGG no grupo
152 denominado de Grupo CXE e 10mg/ml de Cetamina e 0,3mg/ml de Xilazina no grupo
153 denominado Grupo CX, na velocidade de 8 ml/kg/h administradas por meio de bomba de
154 infusão. A duração total da infusão contínua foi de 90 minutos. Os fármacos foram diluídos em
155 solução fisiológica.

156 **Monitoração anestésica e Parâmetros Avaliados**

157 A monitoração anestésica do animal foi realizada de forma contínua. Os parâmetros
158 basais foram registrados antes da indução. Após o início da infusão, os parâmetros foram
159 registrados em intervalos de 10 minutos, denominados de T10, T20, T30 e assim
160 sucessivamente até T90, registrado após 90 minutos de infusão. Os parâmetros registrados e
161 avaliados foram: frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e
162 média (PAM), frequência respiratória (f), tensão de dióxido de carbono ao final da expiração
163 (EtCO_2), temperatura retal (TR) e resposta à eletroestimulação.

164 **Frequência Cardíaca (FC) e Pressão Arterial Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) e Média** 165 **(PAM)**

166 A frequência cardíaca e pressão arterial foram mensuradas com auxílio do sistema
167 Biopac Systems, Inc. – MP150 – USA, Goleta. O software fornece os valores de frequência
168 cardíaca juntamente com os valores da pressão arterial sistólica, diastólica e média mensurados
169 através de cateter arterial previamente posicionado na artéria central da orelha.

170 **Frequência Respiratória**

171 Após a indução, os animais foram intubados às cegas, com traqueotubos de tamanho 3
172 ou 3,5 e os valores para este parâmetro foram obtidos por leitura direta em monitor
173 multiparamétrico, sendo o sensor para leitura posicionado na extremidade distal do tubo
174 endotraqueal.

175 **Tensão de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração (EtCO_2)**

176 Essas medidas foram obtidas por sensor de capnometria do tipo *side stream* posicionado
177 na extremidade distal do tubo endotraqueal. A leitura dos valores foi realizada diretamente no
178 monitor.

179 **Temperatura**

180 A temperatura, em graus Celsius, foi aferida por via retal com termômetro digital.

181 **Lactato e Glicemia**

182 Além dos parâmetros supramencionados, a concentração sérica de Lactato e Glicose foi
183 mensurada no decorrer do tempo anestésico, tendo sido colhidas quatro amostras por animal,
184 nos tempos Basal, T30, T60 e T90. A amostra de sangue basal foi colhida na veia cefálica no

185 momento do acesso venoso, sendo as demais amostras colhidas através de cateter 24G inserido
186 na veia safena lateral. Após colhidas, as amostras foram armazenadas em microtubos
187 heparinizados e centrifugadas imediatamente. O coletado foi congelado imediatamente após
188 para posterior análise.

189 **Estímulos nociceptivos**

190 Foram realizados estímulos nociceptivos por meio de eletroestimulação, de acordo com
191 o que foi descrito por (Valverde *et al.*, 2003) para a espécie. A corrente elétrica utilizada foi de
192 50V a 50 ciclos/s por 10 milisegundos, aplicados através da inserção de duas agulhas de calibre
193 25/7, posicionadas na face medial dos membros pélvicos, sendo reposicionadas de forma
194 alternada a cada estímulo nos membros direito e esquerdo, na região da tíbia, no subcutâneo.
195 As agulhas foram posicionadas com 5cm de distância uma da outra. Em uma das agulhas foi
196 conectado um cabo positivo e na outra um negativo, ligados ao eletroestimulador. O protocolo
197 consistiu na aplicação de dois estímulos simples, seguidos por dois estímulos contínuos de dois
198 a três segundos de duração, com intervalos de 5 segundos entre cada um dos quatro estímulos.
199 O reflexo à estimulação foi avaliado e considerado positivo na presença de qualquer movimento
200 proposital, tanto dos membros quanto da cauda ou cabeça. Na presença de um destes antes do
201 ciclo de estímulos ser concluído, os estímulos eram interrompidos imediatamente e não
202 concluía-se o ciclo, considerando assim o reflexo como positivo.

203 **Análise estatística**

204 Todos os dados foram submetidos ao teste de normalidade de D'Agostino-Pearson. Para
205 os valores referentes à FC, PAS, PAD, PAM, *f*, EtCo₂ e TR, a comparação entre os momentos
206 dentro de cada grupo foi realizada por meio de análise de variância de uma via pra medidas
207 repetidas (RM One-way ANOVA) seguido pelo teste de Tukey, quando necessário. Para a
208 comparação dos valores médios entre grupos em cada momento foi utilizado o teste-t para
209 amostras pareadas. Para os dados de Lactato e Glicose foi usado o teste t-pareado para
210 comparação entre os grupos e Análise de Variância para medidas repetidas seguida pelo teste
211 de comparações múltiplas de Bonferroni, quando necessário, para análise dos valores entre os
212 momentos dentro dos grupos. A resposta ao estímulo elétrico ao decorrer do tempo foi avaliada
213 pelo método de sobrevivência, onde as frações de sobrevivência foram calculadas pelo método
214 de Kaplan-Meier. As curvas de sobrevivência dos grupos foram comparadas pelo método de
215 log-rank (Mantel-Cox). A realização de todas as análises foi feita com auxílio do software

216 GraphPad Prisma v. 6.0 para Mac. Para todas elas, o nível de significância adotado foi de 5%
217 ($p < 0,05$)

218

RESULTADOS

219 Os resultados obtidos na avaliação dos valores colhidos durante a infusão de cetamina
220 xilazina e EGG (GCXE) e cetamina e xilazina (GCX) estão dispostos nas tabelas 1 e 2.

221 Não houve diferença significativa na frequência cardíaca (FC) entre os grupos, assim
222 como não houve diferença significativa em nenhum dos momentos dentro de cada grupo. As
223 pressões sistólica, diastólica e média se mantiveram significativamente menores no GCXE em
224 relação ao GCX a partir dos 20 minutos de infusão (T20), mantendo-se dessa forma até os 90
225 minutos de infusão (T90). Tanto no GCXE quanto no GCX as pressões sistólica, diastólica e
226 média diminuíram significativamente após o início da infusão, em relação aos valores basais, a
227 partir do T10 permanecendo assim até o T90 (tabela 1).

228

229 Tabela 1. Valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (σ) da frequência cardíaca (FC) em batimentos por
230 minuto (bpm), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) em
231 milímetros de mercúrio (mmHg), de coelhos anestesiados com infusão contínua de
232 cetamina e xilazina associadas (GCXE) ou não (GCX) ao éter-gliceril-guaiacolato (EGG).
233 Uruguaiana, 2016.

			Basal	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90
FC	GCXE	\bar{X}	234,3	216,2	218,2	216	222,5	218,5	214,9	196,8	191,9	192,4
		σ	40,5	36,2	45,9	35,1	44,5	45,0	58,8	52,8	42,8	43,2
Bpm	GCX	\bar{X}	238,8	213,9	202,9	206,1	210,4	203,2	200,9	200,7	186,6	184,3
		σ	38,8	45,2	36,5	44,2	52,4	48,5	46,6	47,6	35,2	39,7
PAS	GCXE	\bar{X}	113,7 ^a	80,7 ^b	78,8 ^{Ab}	72,3 ^{Ab}	70,0 ^{Ab}	67,3 ^{Ab}	66,2 ^{Ab}	61,8 ^{Ab}	64,8 ^{Ab}	64,1 ^{Ab}
		σ	13,3	6,5	6,7	9,5	6,9	7,4	8,7	17,9	10,0	10,3
mmHg	GCX	\bar{X}	110,6 ^a	86,5 ^b	87,2 ^{Bb}	88,7 ^{Bb}	90,8 ^{Bb}	87,5 ^{Bb}	85,3 ^{Bb}	81,8 ^{Bb}	82,6 ^{Bb}	82,1 ^{Bb}
		σ	15,8	10,8	5,2	6,9	10,8	8,3	8,1	6,3	7,6	8,2
PAD	GCXE	\bar{X}	94,6 ^a	55,5 ^b	53,0 ^{Ab}	49,1 ^{Ab}	47,8 ^{Ab}	44,1 ^{Ab}	42,8 ^{Ab}	39,6 ^{Ab}	41,6 ^{Ab}	42,2 ^{Ab}
		σ	9,9	9,7	10,0	8,6	8,4	9,1	9,7	13,5	10,3	11,6
mmHg	GCX	\bar{X}	94,1 ^a	65,0 ^b	66,5 ^{Bb}	68,3 ^{Bb}	72,0 ^{Bb}	69,3 ^{Bb}	66,9 ^{Bb}	64,0 ^{Bb}	65,1 ^{Bb}	63,0 ^{Bb}
		σ	10,2	13,1	6,2	6,3	11,7	9,5	8,3	7,0	7,9	9,5

		\bar{X}	102,8 ^a	64,0 ^b	61,8 ^{Ab}	57,4 ^{Ab}	55,2 ^{Ab}	52,2 ^{Ab}	50,6 ^{Ab}	47,1 ^{Ab}	49,7 ^{Ab}	50,3 ^{Ab}
PAM	GCXE	σ	9,7	8,0	8,4	7,8	7,4	8,1	9,6	14,8	9,7	11,0
mmHg		\bar{X}	102,8 ^a	73,1 ^b	74,3 ^{Bb}	76,9 ^{Bb}	79,9 ^{Bb}	77,1 ^{Bb}	73,9 ^{Bb}	71,3 ^{Bb}	71,9 ^{Bb}	70,4 ^{Bb}
	GCX	Σ	13,4	13,4	6,3	6,7	11,4	8,6	7,7	6,4	7,7	10,1

234 *Diferenças nos momentos entre os grupos, estão representadas por letras maiúsculas diferentes nas colunas (teste-t pareado, $p < 0,05$).

235 *Diferenças entre os momentos dentro dos grupos, estão representadas por letras minúsculas nas linhas (teste de Tukey, $p < 0,05$).

236 Houve diferença significativa na frequência respiratória (f) somente ao final da infusão,
 237 onde a f foi menor no GCXE, no T90. A tensão de CO_2 ao final da expiração (EtCO_2), foi
 238 significativamente menor no GCXE aos 50 e 60 minutos de infusão (T50 e T60). A temperatura
 239 retal não teve diferença significativa entre os grupos, porém diminuiu significativamente a
 240 partir dos 30 minutos de infusão em ambos os grupos (Tabela 2).

241

242 Tabela 2. Valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (σ) da frequência respiratória (f) em respirações por
 243 minuto (rpm), pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração (PEtCO_2), em
 244 milímetros de mercúrio (mmHg) e temperatura (T) em graus Celcius ($^{\circ}\text{C}$), de coelhos
 245 anestesiados com infusão contínua de cetamina e xilazina associadas (GCXE) ou não
 246 (GCX) ao éter-gliceril-guaiacolato (EGG). Uruguaiana, 2016.

247

			Basal	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90
f	GCXE	\bar{X}	-	40,7	42,4	41,8	42,8	42,0	38,5	36,3	38,8	36,3 ^A
		Σ	-	7,1	15,0	16,7	13,1	10,3	10,5	11,5	15,2	6,6
rpm	GCX	\bar{X}	-	47,3	45,3	50,4	52,9	51,2	51,4	50,2	49,5	50,0 ^B
		Σ	-	14,2	14,6	13,0	16,0	18,4	19,9	17,9	17,7	19,7
EtCO_2	GCXE	\bar{X}	-	30,6	28,2	35,5	32,8	28,9 ^A	30,1 ^A	34,6	34,6	36,8
		Σ	-	7,7	6,6	13,6	6,2	6,5	6,5	7,4	8,7	10,0
mmHg	GCX	\bar{X}	-	31,1	32,1	34,2	36,4	37,1 ^B	36,8 ^B	37,1	37,8	36
		Σ	-	9,5	6,4	9,4	8,9	8,4	7,7	6,7	6,6	10,4
T ($^{\circ}\text{C}$)	GCXE	\bar{X}	39,1 ^a	39,0 ^a	38,8 ^a	38,5 ^b	38,2 ^b	38,1 ^b	37,9 ^b	37,7 ^b	37,5 ^b	37,3 ^b
		Σ	0,7	0,5	0,7	0,7	0,7	0,8	1,0	1,1	1,3	1,4
	GCX	\bar{X}	39,2 ^a	39,1 ^a	39,1 ^a	38,9 ^b	38,6 ^b	38,5 ^b	38,2 ^b	38,3 ^b	38,1 ^b	38,0 ^b

Σ 0,6 0,7 0,8 0,7 0,8 0,8 0,9 1,1 1,1 1,2

248 *Diferenças nos momentos entre os grupos, estão representadas por letras maiúsculas diferentes nas colunas (teste-t pareado, p<0,05).

249 *Diferenças entre os momentos dentro dos grupos, estão representadas por letras minúsculas nas linhas (teste de Tukey, p<0,05).

250 Os resultados da avaliação bioquímica da glicemia e concentração de lactato estão
 251 dispostos na Tabela 3. A concentração média de Lactato (mg/dL) e Glicose (mg/dL) sanguíneos
 252 não diferiu significativamente entre os grupos. No GCXE, a concentração de lactato foi
 253 significativamente menor do que a basal já nos 30 minutos de infusão, mantendo-se menor aos
 254 60 e 90 minutos de infusão (p=0,006). No GCX, a concentração média de Lactato não teve
 255 diferença significativa em relação ao basal nos 30 minutos de infusão, porém foi
 256 significativamente menor nos 60 e 90 minutos de infusão (p<0,001). A glicemia não foi diferiu
 257 entre o basal, T30, T60 e T90 no GCXE (p=0,189), porém no GCX, a glicemia foi
 258 significativamente maior no T90 quando comparada ao basal (p=0,008) (tabela 3).

259

260 Tabela 3. Valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (σ) da concentração sanguínea de Lactato em mg/dL e
 261 concentração sanguínea de Glicose em mg/dL, de coelhos anestesiados com infusão
 262 contínua de cetamina e xilazina associadas (GCXE) ou não (GCX) ao éter-gliceril-
 263 guaiacolato (EGG). Uruguiana, 2016.

			Basal	T30	T60	T90
Lactato mg/Dl	GCXE	\bar{X}	24,222 ^a	16,857 ^b	11,857 ^b	16,000 ^b
		σ	6,704	8,454	2,673	8,206
	GCX	\bar{X}	31,000 ^a	23,556 ^a	15,143 ^b	15,444 ^b
		σ	12,202	11,844	9,529	6,540
Glicose mg/dL	GCXE	\bar{X}	269,889	322,143	323,429	367,429
		σ	78,301	90,593	61,916	186,802
	GCX	\bar{X}	240,800 ^a	290,556 ^a	288,714 ^a	385,556 ^b
		Σ	41,933	58,451	100,468	136,356

264 *Não houve diferença significativa entre os grupos (teste-t pareado, p<0,05).

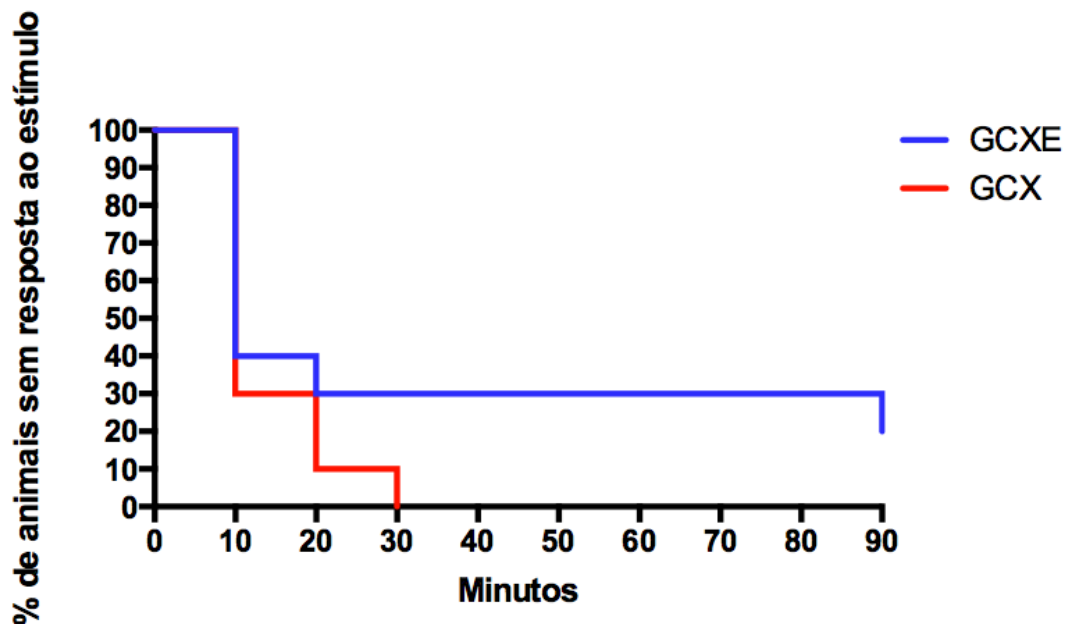
265 *Diferenças entre os momentos dentro dos grupos, estão representadas por letras minúsculas diferentes nas linhas (Teste de Bonferroni,
 266 p<0,05).

267 Os resultados da resposta ao estímulo nociceptivo estão ilustrados em forma de gráfico
 268 na Figura 1. Não houve diferença significativa entre os grupos. No entanto, aos 10 minutos de
 269 infusão (T10) 70% dos animais do GCX mostraram resposta positiva ao estímulo nociceptivo

270 assim como 60% dos animais do GCXE. Aos 20 e 30 minutos de infusão (T20 e T30) somente
 271 10% dos animais do GCX não apresentaram resposta ao estímulo nociceptivo enquanto 30%
 272 dos animais do GCXE não responderam ao estímulo nociceptivo. A partir dos 30 minutos de
 273 infusão 100% dos animais do GCX já haviam respondido de forma positiva, até o término das
 274 infusões (T90). No GCXE, 30% dos animais se mantiveram sem resposta aos estímulos
 275 nociceptivos e no final nas das avaliações (T90) 80% dos animais já haviam respondido
 276 positivamente ao estímulo nociceptivo.

277

278 Figura 1. Imagem gráfica demonstrando a porcentagem (%) de animais sem resposta ao
 279 estímulo elétrico ao decorrer do tempo, que receberam infusão contínua de
 280 cetamina e xilazina, associadas (GCXE) ou não (GCX) ao EGG.



281

282 *Não houve diferença significativa entre os grupos (método de log-rank (Mantel-Cox), $p = 0,1514$)

283

284

285

DISCUSSÃO

286

287

288

289

290

291

No presente estudo foi possível observar que a infusão contínua de cetamina e xilazina, associada ou não ao EGG em coelhos, produziu efeitos deletérios sobre alguns parâmetros hemodinâmicos sem, no entanto, afetar de forma clinicamente importante a frequência cardíaca ou respiratória. Além disso, as associações não impediram de forma eficaz a resposta aos estímulos nociceptivos aplicados.

292 Com relação à frequência cardíaca, não houve diminuição significativa em nenhum
293 momento dentro dos grupos. Este fato também foi observado por Wyatt *et al.* (1989), quando
294 associaram a cetamina com a xilazina por infusão contínua em coelhos. Em gatos, a associação
295 de cetamina, xilazina e EGG em infusão contínua igualmente manteve a frequência cardíaca
296 sem alterações significativas (Brown *et al.*, 1991). Da mesma forma esse protocolo quando
297 utilizado em cães (Mezerová *et al.*, 1992) e em suínos (Thurmon *et al.*, 1986) também não
298 alterou a frequência cardíaca. Isso demonstra que os protocolos utilizados no presente estudo
299 tendem a não causar efeito deletério quando relacionado à frequência cardíaca. Em relação as
300 pressões arteriais sistólica, diastólica e média, todas tiveram redução significativa após o início
301 da infusão em ambos os grupos. Este fato provavelmente foi desencadeado pela ação da
302 xilazina, pois este fármaco, quando acrescentado a um protocolo anestésico, tende a ser o
303 principal causador da hipotensão, devido a sua capacidade de reduzir o tônus simpático, com
304 resultado da ativação dos receptores alfa-2 centrais e periféricos, ocasionando diminuições
305 tardias significativas na pressão arterial (Tranquilli *et al.*, 2013). (Sanford e Colby, 1980),
306 utilizaram a associação de cetamina e xilazina em aplicação única em coelhos e também
307 relataram diminuição de 30% na pressão arterial. Essa mesma associação, quando utilizada em
308 infusão contínua durante quatro horas em coelhos, causou hipotensão progressiva,
309 corroborando os resultados do presente estudo, chegando até 48% de diminuição da pressão
310 arterial média quando comparada aos valores basais (Wyatt *et al.*, 1989).

311 A associação do éter-gliceril-guaiacolato (EGG) ao protocolo fez com que a diminuição
312 da pressão arterial fosse mais acentuada. Normalmente, quando administrado isoladamente, o
313 EGG não influencia de forma significativa as frequências cardíaca e respiratória, porém
314 geralmente tem efeito deletério sobre a pressão arterial (Tranquilli *et al.*, 2013). O éter-gliceril-
315 guaiacolato já foi utilizado isoladamente em aplicação única por via IV em coelhos, o que
316 resultou em significativa diminuição na pressão arterial 30 minutos após a aplicação. No
317 entanto, nesse mesmo estudo, quando o EGG foi associado à cetamina, não ocorreram efeitos
318 significativos sobre a pressão arterial (Olson *et al.*, 1987). Portanto, credita-se a maior
319 diminuição da pressão arterial no presente estudo à interação entre o éter-gliceril-guaiacolato e
320 a xilazina. O protocolo utilizado do GCXE já foi estudado em outras espécies demonstrando
321 efeitos semelhantes ao do presente estudo. Em gatos, a pressão arterial média também teve
322 diminuição significativa em relação ao basal (Brown *et al.*, 1991). Da mesma maneira em
323 bovinos e suínos, o protocolo usando Cetamina, Xilazina e EGG em infusão contínua teve efeito

324 deletério na pressão arterial causando redução significativa da mesma em relação ao valores
325 basais (Thurmon *et al.*, 1986; Picavet *et al.*, 2004).

326 A associação cetamina e xilazina quando usada por via intramuscular, em doses
327 adequadas para obtenção de anestesia geral e plano anestésico cirúrgico em coelhos, tende a
328 diminuir a frequência respiratória (Massone, 2011; Tranquilli *et al.*, 2013). Sanford e Colby,
329 (1980) utilizaram essa associação por via IM e relataram diminuição de 77% na frequência
330 respiratória. No entanto, no presente estudo a frequência respiratória não diminuiu
331 significativamente no GCX e, no GCXE, diminuiu somente aos 90 minutos de infusão,
332 corroborando com (Wyatt *et al.*, 1989), os quais relataram que a cetamina e xilazina quando
333 utilizadas por infusão contínua em coelhos também não alteraram significativamente a
334 frequência respiratória. Este fato pode estar relacionado à respiração irregular e alternância
335 rápida na frequência e amplitude respiratória típica dos coelhos, fazendo com que as alterações
336 na frequência respiratória não sejam significativas (Wyatt *et al.*, 1989).

337 A EtCO₂ não teve alterações significativas em relação aos valores basais e, apesar dos
338 valores terem sido significativamente menores no GCXE aos 50 e 60 minutos de infusão, os
339 valores mantiveram dentro da faixa considerada normal para a espécie, assim como a frequência
340 respiratória. Geralmente quando ocorre redução na frequência respiratória, ela vem
341 acompanhada de aumento do volume corrente o que possibilita que os valores de gases
342 continuem relativamente constantes (Tranquilli *et al.*, 2013).

343 A monitoração dos níveis plasmáticos de lactato pode auxiliar na determinação da
344 condição ventilatória no paciente, visto que o aumento nas concentrações de lactato pode
345 indicar condições respiratórias desfavoráveis no período trans-anestésico, pois o lactato é um
346 metabolito produzido por todas as células dos mamíferos em condições de anaerobiose e, a
347 hiperlactatemia surge, geralmente, como resultado de uma hipoperfusão e hipóxia tecidual
348 (Luft, 2001). As concentrações sanguíneas médias de lactato obtidas com ambos os protocolos
349 deste estudo se mantiveram abaixo dos valores de referência citados na literatura, que, para
350 coelhos, podem chegar até, em média, 73mg/dL (Dias, 2010). Mesmo nos momentos onde o
351 aumento em relação aos valores basais tenha sido significativo, ainda assim os valores
352 continuaram dentro da faixa de valores de referência descrita (Pang e Boysen, 2007; Tennent-
353 Brown *et al.*, 2007; Hagman *et al.*, 2009).

354 Em coelhos, os valores normais para glicemia variam de 100 a 160mg/dL, considerando
355 a alimentação dos animais. Valores de glicemia que excedem essa faixa, são caracterizados

356 como hiperglicemia (Cotrim *et al.*; Araújo, 2002). A glicemia só diferiu significativamente no
357 GCX aos 90 minutos de infusão em relação aos valores basais, ainda assim, todos os valores,
358 desde os basais até o T90, apresentaram-se acima dos valores de referência, caracterizando
359 hiperglicemia. O aumento nos valores da glicemia após o início da infusão pode ser explicado
360 pela ação direta da xilazina. Este fármaco tende a causar inibição na liberação de insulina pelas
361 células beta pancreáticas mediadas por receptores alfa-2 e, conseqüentemente, hiperglicemia,
362 sendo esse efeito transitório e dependente da dose (Tranquilli *et al.*, 2013). Já a elevação dos
363 valores basais pode ser elucidada devido ao stress ao qual os animais foram submetidos no
364 período imediatamente antes do estudo experimental, incluindo o transporte dos mesmos até o
365 laboratório experimental e a manipulação pré-anestésica à qual foram submetidos. Nakyinsige
366 *et al.* (2013) relataram que o transporte e a manipulação de coelhos em condições tropicais,
367 úmidas e quentes causa significativo stress térmico que resulta em alterações diretas em alguns
368 constituintes sanguíneos, tendo como um dos principais resultados a hiperglicemia. Também já
369 foi descrito que coelhos com sinais visíveis de stress pela manipulação apresentam valores de
370 glicose sanguínea significativamente mais elevados (Harcourt-Brown e Harcourt-Brown,
371 2012).

372 A resposta aos estímulos nociceptivos não resultou em diferença significativa entre os
373 grupos, porém quando observamos os resultados e o gráfico, observa-se que ao final das
374 avaliações, 20% dos animais do GCXE não havia respondido aos estímulos enquanto no GCX,
375 todos os animais já haviam respondido com 30 minutos de avaliação, fato que pode ser atribuído
376 ao incremento do fármaco EGG no protocolo que causa aumento do relaxamento muscular
377 (Tavernor e Jones, 1970). Estes mesmos autores também citam que em cães e gatos, esse
378 fármaco diminui os reflexos protetores por meio de ação direta de retardo e diminuição da
379 condução neuronal na transmissão sináptica. (Funk, 1973) e (Stadler, 1986) também descrevem
380 que o EGG adicionado a um protocolo anestésico com fármacos hipnóticos pode potencializar
381 a ação destes. No presente estudo, os animais que receberam EGG junto a Cetamina e Xilazina
382 tiveram menores respostas aos estímulos nociceptivos do que aqueles que não receberam,
383 corroborando o efeito potencializador do EGG descrito anteriormente (Funk, 1973; Stadler,
384 1986).

385

386

CONCLUSÕES

387 De acordo com a metodologia utilizada, foi possível concluir que a infusão contínua de
 388 cetamina e xilazina associada ou não ao éter-gliceril-guaiacolato tem efeito deletério sobre
 389 pressão sistólica, diastólica e média e não foi eficiente em suprimir de forma efetiva a resposta
 390 aos estímulos nociceptivos em coelhos anestesiados com esses protocolos anestésicos, fazendo
 391 com que a sua utilização na rotina anestésica, nessas doses, não seja indicada.

392

393

REFERÊNCIAS

394 **ARAÚJO, F. A. 2002.** Ação da Morina sobre Coelhos Normais e Diabéticos: Parâmetros Metabólicos
 395 e Morfologia Pancreática. 129 Programa de Pós-graduação em Agroquímica, Universidade Federal de
 396 Viçosa

397

398 **BROCK, N.; HILDEBRAND, S. V. 1990.** A comparison of xylazine-diazepam-ketamine and
 399 xylazine-guaifenesin-ketamine in equine anesthesia. *Vet Surg*, v. 19, n. 6, p. 468-74. Nov-Dec 1990.
 400 ISSN 0161-3499. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2124750> >.

401

402 **BROWN, M. J.; MCCARTHY, T. J.; BENNETT, B. T. 1991.** Long term anesthesia using a
 403 continuous infusion of guaifenesin, ketamine and xylazine in cats. *Lab Anim Sci*, v. 41, n. 1, p. 46-50.
 404 ISSN 0023-6764. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1849586> >.

405

406 **CORLETA, O. et al. 1992.** Modified retrograde orotracheal intubation technique for airway access in
 407 rabbits. *Eur Surg Res*, v. 24, n. 2, p. 129-32. ISSN 0014-312X. Disponível em: <
 408 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1582429> >.

409

410 **COTRIM, E. S. et al. 2000.** Levantamento do índice de glicemia em coelhos (*oryctolagus cuniculus*).
 411 II CONNEPI. II CONNEPI: Congresso Norte Nordeste de Pesquisa e Inovação.

412

413 **DAVIDSON, G. S. 2008.** Equine Anesthesia: Triple Drip. *Int J Pharm Compd*, v. 12, n. 5, p. 402-
 414 404. ISSN 1092-4221. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23969862> >.

415

416 **FUNK, K. A. 1973.** Glyceryl guaiacolate: some effects and indications in horses. *Equine Vet J*, v. 5,
 417 n. 1, p. 15-9. ISSN 0425-1644. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4767680> >.

418

419 **HARCOURT-BROWN, F. M.; HARCOURT-BROWN, S. F. 2012.** Clinical value of blood glucose
 420 measurement in pet rabbits. *Vet Rec*, v. 170, n. 26, p. 674. ISSN 2042-7670. Disponível em: <
 421 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22659922> >.

422

423 **HEDENQVIST, P. et al. 2013.** Continuous intravenous anaesthesia with sufentanil and midazolam in
 424 medetomidine premedicated New Zealand White rabbits. *BMC Vet Res*, v. 9, p. 21. ISSN 1746-6148.
 425 Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351150> >.

426

427 **KERSJES, W. et al. 1999.** A new technique for oral endotracheal airway access in rabbits under
 428 fluoroscopic control: An easy way for drug administration in chronic experiments. *Eur Surg Res*, v. 31,
 429 n. 2, p. 216-20. ISSN 0014-312X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10213862> >.

- 430
431 **LERCHE, P. 2013.** Total intravenous anesthesia in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, v. 29, n.
432 1, p. 123-9. ISSN 1558-4224. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23498048> >.
- 433
434 **LONGLEY, L. 2008.** Anesthesia of exotic pets. China: Saunders Elsevier. p. 314.
- 435
436 **LUFT, F. C. 2001.** Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol*, v. 12 Suppl
437 17, p. S15-9. ISSN 1046-6673. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251027> >.
- 438
439 **MASSONE, F. 2011.** Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas: texto e atlas colorido. 6. Rio
440 de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 467.
- 441
442 **MEZEROVÁ, J.; NĚMECEK, L.; SNÁŠIL, M. 1992.** [Continuous intravenous anesthesia in dogs
443 using a combination of xylazine, ketamine and guaifenesin]. *Vet Med (Praha)*, v. 37, n. 5-6, p. 341-7.
444 ISSN 0375-8427. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1413395> >.
- 445
446 **MUIR, W. W.; E., H. J. A. 2009.** Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy. St. Louis,
447 Missouri: Saunders Elsevier.
- 448 **NAKYINSIGE, K. et al.** Changes in Blood Constituents of Rabbits Subjected to Transportation under
449 Hot, Humid Tropical Conditions. *Asian-Australas J Anim Sci*, v. 26, n. 6, p. 874-8, Jun 2013. ISSN 1011-
450 2367. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25049862> >.
- 451
452 **OLSON, M. E.; K., M.; L., W. R. 1987.** Guaifenesin Alone or in Combination with Ketamine or
453 Sodium Pentobarbital as an Anesthetic in Rabbits. *Can J Vet Res*, p. 4, 1987.
- 454
455 **PANG, D. S.; BOYSEN, S. 2007.** Lactate in veterinary critical care: pathophysiology and management.
456 *J Am Anim Hosp Assoc*, v. 43, n. 5, p. 270-9. ISSN 1547-3317. Disponível em: <
457 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823476> >.
- 458
459 **PICAVET, M. T. et al. 2004.** Cardiopulmonary effects of combined xylazine-guaiphenesin-ketamine
460 infusion and extradural (inter-coccygeal lidocaine) anaesthesia in calves. *Vet Anaesth Analg*, v. 31, n.
461 1, p. 11-9. ISSN 1467-2987. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14756749> >.
- 462 **SANFORD, T. D.; COLBY, E. D.** Effect of xylazine and ketamine on blood pressure, heart rate and
463 respiratory rate in rabbits. *Lab Anim Sci*, v. 30, n. 3, p. 519-23, Jun 1980. ISSN 0023-6764. Disponível
464 em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7431851> >.
- 465
466 **SIROIS, M. 2007.** Medicina de animais de laboratório: princípios e procedimentos. Sao Paulo: Roca.
467 332.
- 468 **STADLER, P. 1986.**[The clinical pharmacology of glycerol guaiacolate ether in the horse--a review].
469 *J S Afr Vet Assoc*, v. 57, n. 4, p. 247-9. ISSN 1019-9128. Disponível em: <
470 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3553597> >.
- 471 **TAVERNOR, W. D.; JONES, E. W. 1970.** Observations on the cardiovascular and respiratory
472 effects of guaiacol glycerol ether in conscious and anaesthetized dogs. *J Small Anim Pract*, v. 11, n. 3,
473 p. 177-84. ISSN 0022-4510. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5440701> >.
- 474

- 475 **TENNENT-BROWN, B. S. et al. 2007.** Assessment of a point-of-care lactate monitor in emergency
476 admissions of adult horses to a referral hospital. **J Vet Intern Med**, v. 21, n. 5, p. 1090-8. ISSN 0891-
477 6640. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17939569> >.
- 478 **THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J.** Cardiopulmonary responses of swine to
479 intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and xylazine. **Am J Vet Res**, v. 47, n. 10, p. 2138-40,
480 Oct 1986. ISSN 0002-9645. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3777636> >.
- 481
482 **TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; A., G. K. 2013.** Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia
483 Veterinária. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C., *et al* (Ed.). Lumb & Jones: Anestesiologia e
484 Analgesia Veterinária. São Paulo: Roca, v.4. cap. 30, p.1191. (Animais de Laboratório).
- 485 **VALVERDE, A. et al. 2003.** Validation of several types of noxious stimuli for use in determining
486 the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. **Am J Vet**
487 **Res**, v. 64, n. 8, p. 957-62. ISSN 0002-9645. Disponível em: <
488 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12926585> >.
- 489
490 **WAELEBERS, T.; VERMOERE, P.; POLIS, I. 2009.** Total intravenous anesthesia in dogs. *Vlaams*
491 *Diergeneeskundig Tijdschrift: Department of Small Animal Medicine and Clinical Biology Faculty of*
492 *Veterinary Medicine Ghent University, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke: 78 p.*
- 493
494 **WYATT, J. D.; SCOTT, R. A.; RICHARDSON, M. E. 1989.** The effects of prolonged ketamine-
495 xylazine intravenous infusion on arterial blood pH, blood gases, mean arterial blood pressure, heart and
496 respiratory rates, rectal temperature and reflexes in the rabbit. **Lab Anim Sci**, v. 39, n. 5, p. 411-6. ISSN
497 0023-6764. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2530398> >.
- 498
499

5. CONCLUSÃO

Levando em conta a metodologia utilizada para a realização do presente estudo, foi possível concluir:

- A infusão contínua de cetamina e xilazina associada ou não éter-gliceril-guaiacolato influencia de forma deletéria a pressão arterial sistólica, diastólica e média de coelhos.
- Os dois protocolos testados não foram eficientes em suprimir de maneira efetiva a resposta aos estímulos elétricos nociceptivos, inviabilizando dessa forma, o seu uso na rotina anestésica de coelhos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, F. A. **Ação da Morina sobre Coelhos Normais e Diabéticos: Parâmetros Metabólicos e Morfologia Pancreática**. 2002. 129 Programa de Pós-graduação em Agroquímica, Universidade Federal de Viçosa

BORKOWSKI, G. L. et al. An evaluation of three intravenous anesthetic regimens in New Zealand rabbits. **Lab Anim Sci**, v. 40, n. 3, p. 270-6, May 1990. ISSN 0023-6764. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2162982> >.

BROCK, N.; HILDEBRAND, S. V. A comparison of xylazine-diazepam-ketamine and xylazine-guaifenesin-ketamine in equine anesthesia. **Vet Surg**, v. 19, n. 6, p. 468-74, 1990 Nov-Dec 1990. ISSN 0161-3499. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2124750> >.

BROWN, M. J.; MCCARTHY, T. J.; BENNETT, B. T. Long term anesthesia using a continuous infusion of guaifenesin, ketamine and xylazine in cats. **Lab Anim Sci**, v. 41, n. 1, p. 46-50, Jan 1991. ISSN 0023-6764. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1849586> >.

CORLETA, O. et al. Modified retrograde orotracheal intubation technique for airway access in rabbits. **Eur Surg Res**, v. 24, n. 2, p. 129-32, 1992. ISSN 0014-312X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1582429> >.

COTRIM, E. S. et al. **LEVANTAMENTO DO ÍNDICE DE GLICEMIA EM COELHOS (ORYCTOLAGUS CUNÍCULUS)**. II CONNEPI. II CONNEPI: Congresso Norte Nordeste de Pesquisa e Inovação.

DAVIDSON, G. S. Equine Anesthesia: Triple Drip. **Int J Pharm Compd**, v. 12, n. 5, p. 402-404, 2008 Sept-Oct 2008. ISSN 1092-4221. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23969862> >.

DIAS, S. R. C. **ESTUDO DOS NÍVEIS DE L-LACTATO EM PLASMA DE COELHO (Oryctolagus cuniculus): DETERMINAÇÃO DE VALORES DE REFERÊNCIA E SEU VALOR PROGNÓSTICO**. 2010. 80 Faculdade de Medicina Veterinária, UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

FUNK, K. A. Glyceryl guaiacolate: some effects and indications in horses. **Equine Vet J**, v. 5, n. 1, p. 15-9, Jan 1973. ISSN 0425-1644. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4767680> >.

HAGMAN, R. et al. Blood lactate levels in 31 female dogs with pyometra. **Acta Vet Scand**, v. 51, p. 2, 2009. ISSN 1751-0147. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19134167> >.

HARCOURT-BROWN, F. M.; HARCOURT-BROWN, S. F. Clinical value of blood glucose measurement in pet rabbits. **Vet Rec**, v. 170, n. 26, p. 674, Jun 2012. ISSN 2042-7670. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22659922> >.

HEDENQVIST, P. et al. Continuous intravenous anaesthesia with sufentanil and midazolam in medetomidine premedicated New Zealand White rabbits. **BMC Vet Res**, v. 9, p. 21, 2013. ISSN 1746-6148. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351150> >.

KERSJES, W. et al. A new technique for oral endotracheal airway access in rabbits under fluoroscopic control: An easy way for drug administration in chronic experiments. **Eur Surg Res**, v. 31, n. 2, p. 216-20, 1999. ISSN 0014-312X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10213862> >.

KOHR, R.; DURIEUX, M. E. Ketamine: teaching an old drug new tricks. **Anesth Analg**, v. 87, n. 5, p. 1186-93, Nov 1998. ISSN 0003-2999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9806706> >.

LERCHE, P. Total intravenous anesthesia in horses. **Vet Clin North Am Equine Pract**, v. 29, n. 1, p. 123-9, Apr 2013. ISSN 1558-4224. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23498048> >.

LIN, H. C. et al. Effects of anesthesia induced and maintained by continuous intravenous administration of guaifenesin, ketamine, and xylazine in spontaneously breathing sheep. **Am J Vet Res**, v. 54, n. 11, p. 1913-6, Nov 1993. ISSN 0002-9645. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8291772> >.

LONGLEY, L. **Anesthesia of exotic pets**. China: Saunders Elsevier, 2008. 314.

LUFT, F. C. Lactic acidosis update for critical care clinicians. **J Am Soc Nephrol**, v. 12 Suppl 17, p. S15-9, Feb 2001. ISSN 1046-6673. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251027> >.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas: texto e atlas colorido**. 6. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 467.

MEZEROVÁ, J.; NĚMECEK, L.; SNÁŠIL, M. [Continuous intravenous anesthesia in dogs using a combination of xylazine, ketamine and guaifenesin]. **Vet Med (Praha)**, v. 37, n. 5-6, p. 341-7, 1992 May-Jun 1992. ISSN 0375-8427. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1413395> >.

MUIR, W. W.; E., H. J. A. **Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy**. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2009.

OLSON, M. E.; K., M.; L., W. R. Guaifenesin Alone or in Combination with Ketamine or Sodium Pentobarbital as an Anesthetic in Rabbits. **Can J Vet Res**, p. 4, 1987.

PANG, D. S.; BOYSEN, S. Lactate in veterinary critical care: pathophysiology and management. **J Am Anim Hosp Assoc**, v. 43, n. 5, p. 270-9, 2007 Sep-Oct 2007. ISSN 1547-3317. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823476> >.

PICAVET, M. T. et al. Cardiopulmonary effects of combined xylazine-guaiphenesin-ketamine infusion and extradural (inter-coccygeal lidocaine) anaesthesia in calves. **Vet Anaesth Analg**, v. 31, n. 1, p. 11-9, Jan 2004. ISSN 1467-2987. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14756749> >.

SANFORD, T. D.; COLBY, E. D. Effect of xylazine and ketamine on blood pressure, heart rate and respiratory rate in rabbits. **Lab Anim Sci**, v. 30, n. 3, p. 519-23, Jun 1980. ISSN 0023-6764. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7431851> >.

SIROIS, M. **Medicina de animais de laboratório: princípios e procedimentos**. Sao Paulo: Roca, 2007. 332.

STADLER, P. [The clinical pharmacology of glycerol guaiacolate ether in the horse--a review]. **J S Afr Vet Assoc**, v. 57, n. 4, p. 247-9, Dec 1986. ISSN 1019-9128. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3553597> >.

TAVERNOR, W. D.; JONES, E. W. Observations on the cardiovascular and respiratory effects of guaiacol glycerol ether in conscious and anaesthetized dogs. **J Small Anim Pract**, v. 11, n. 3, p. 177-84, Mar 1970. ISSN 0022-4510. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5440701> >.

TENNENT-BROWN, B. S. et al. Assessment of a point-of-care lactate monitor in emergency admissions of adult horses to a referral hospital. **J Vet Intern Med**, v. 21, n. 5, p. 1090-8, 2007 Sep-Oct 2007. ISSN 0891-6640. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17939569> >.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Cardiopulmonary responses of swine to intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and xylazine. **Am J Vet Res**, v. 47, n. 10, p. 2138-40, Oct 1986. ISSN 0002-9645. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3777636> >.

TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; A., G. K. Lumb & Jones

Anestesiologia e Analgesia Veterinária. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C., *et al* (Ed.). **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. São Paulo: Roca, v.4, 2013. cap. 30, p.1191. (Animais de Laboratório).

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. **Am J Vet Res**, v. 64, n. 8, p. 957-62, Aug 2003. ISSN 0002-9645. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12926585> >.

WAELEBERS, T.; VERMOERE, P.; POLIS, I. **Total intravenous anesthesia in dogs**. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift: Department of Small Animal Medicine and Clinical Biology

Faculty of Veterinary Medicine

Ghent University, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke: 78 p. 2009.

WYATT, J. D.; SCOTT, R. A.; RICHARDSON, M. E. The effects of prolonged ketamine-xylazine intravenous infusion on arterial blood pH, blood gases, mean arterial blood pressure, heart and respiratory rates,

rectal temperature and reflexes in the rabbit. **Lab Anim Sci**, v. 39, n. 5, p. 411-6, Sep 1989. ISSN 0023-6764. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2530398> >.