

Estudo comparativo da associação de Cetamina à Dexmedetomidina, Medetomidina ou Xilazina em coelhos*

Dayanne Anunciação Silva Dantas Lima¹⁺, Almir Pereira de Souza², Olívia Maria Moreira Borges³, Vanessa Lira de Santana¹, Ana Lucélia de Araújo¹, Lorena da Cruz Moreira de Figueirêdo³, Pedro Izidro da Nóbrega Neto² e Wagner Costa Lima⁴

ABSTRACT. Lima D.A.S.D., Souza A.P., Borges O.M.M., Santana V.L., Araújo A.L., Figueirêdo L.C.M., Nóbrega Neto P.I. & Lima W.C. [Comparative study of the association of Ketamine to Dexmedetomidine, Medetomidine or Xylazine in rabbits.] Estudo comparativo da associação de Cetamina à Dexmedetomidina, Medetomidina ou Xilazina em coelhos. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária* 36(1):35-41, 2014. Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, Av. Universitária, s/n, Patos, PB 58708-110, Brasil. E-mail: dayannevet@yahoo.com.br

There are a variety of different anesthetic techniques that aim to overcome the various problems of anesthesia in rabbits, such as handling stress and apnea during induction with inhalational anesthetic agents, reducing the risks of the procedure. The objective of this study was to compare the anesthetic effects promoted by ketamine associated/mixed with three different agonists α_2 -adrenergics in rabbits. Were used 6 healthy animals, (SRD) mixed breed, weighing 2.42±0.36 kg, submerged to treatments called GCX, GCD and GCM. The fixed-dose ketamine (15 mg/kg) combined with xylazine (10 mg/kg) was administered intramuscularly in the GCX, the dexmedetomidine (0.05 mg/kg) in GCD and medetomidine (0.25 mg/kg) in the GCM. Were evaluated the heart rate (HR), respiratory rate (*f*), rectal temperature (RT), oxyhemoglobin saturation (SpO₂), mean arterial pressure (MAP), glucose (GLI), variables electrocardiography (Pms, PmV, PRms, QRSms, RmV, QTms, RRms), latency, able anesthetic and recovery period. The records of the variables were initiated before drug administration (basal) and every 5 minutes after taking them for 50 minutes. Data were subjected to ANOVA followed by the Tukey test ($P < 0.05$), for the clinical variables, and the "t" test of Student ($P < 0.05$) for the other variables. More stable HR and MAP, respectively were obtained in the GCD and the GCM. There was a reduction of the average of *f* and hyperglycemia in all groups. The PR in GCX had high averages from M5. We conclude that the effects were similar in both groups and without significant changes in the physiology of rabbits. It is worth mentioning a better cardiovascular stability associated with the use of dexmedetomidine.

KEY WORDS. Dissociative anesthesia, electrocardiogram, *Oryctolagus cuniculus*, agonist α_2 -adrenergic.

* Recebido em 14 de junho de 2012.

Aceito para publicação em 13 de dezembro de 2013.

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Av. Universitária, s/n, Patos, PB 58708-110, Brasil. E-mails: vanessaliras@yahoo.com.br; analucelia_vet@yahoo.com.br; ⁺ Autora para correspondência, E-mail: dayannevet@yahoo.com.br

² Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária (UAMV), CSTR, UFCG, Av. Universitária, s/n, Patos, PB 58708-110. E-mail: almir@cstr.ufcg.edu.br; pedroizidro@gmail.com

³ Curso de Graduação em Medicina Veterinária, CSTR, UFCG, Av. Universitária, s/n, Patos, PB 58708-110. E-mail: oliveterinaria@yahoo.com.br; lorenac.m.f@hotmail.com

⁴ Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Piauí, Rua Dr. Natan Portela Nunes, s/n, Ininga, Teresina PI, 64049-550. Brasil. E-mail: atsocamil@yahoo.com.br

RESUMO. Há uma variedade de diferentes técnicas anestésicas que visam superar os vários problemas de anestesia em coelhos, como o estresse da manipulação e a apnéia durante a indução com agentes inalatórios, reduzindo os riscos do procedimento. Objetivou-se, com este estudo, comparar os efeitos anestésicos da cetamina associada a três diferentes agonistas α_2 -adrenérgicos, em coelhos. Foram utilizados 6 animais hígidos, SRD, pesando $2,42 \pm 0,36$ kg, submetidos aos tratamentos denominados GCX, GCD e GCM. A cetamina com dose fixa (15mg/kg) foi administrada via intramuscular associada à xilazina (10mg/kg) no GCX, à dexmedetomidina (0,05mg/kg) no GCD e à medetomidina (0,25mg/kg) no GCM. Foram avaliados a frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), temperatura retal (TR), saturação de oxihemoglobina (SpO_2), pressão arterial média (PAM), glicose (GLI), variáveis eletrocardiográficas (Pms, PmV, PRms, QRSms, RmV, QTms, RRms), períodos de latência, hábil anestésico e de recuperação. Os registros das variáveis iniciaram-se antes da administração dos fármacos (basal) e a cada 5 minutos após a administração destes, durante 50 minutos. Os dados foram submetidos à ANOVA seguida do teste de Tukey ($P < 0,05$), para as variáveis clínicas, e do teste de "t" de Student ($P < 0,05$) para as demais variáveis. No GCD e no GCM obteve-se FC e PAM mais estáveis, respectivamente. Houve redução das médias da f e hiperglicemia nos três grupos. No GCX o PR teve elevação das médias a partir de M5. Conclui-se que os efeitos nos grupos foram semelhantes não acarretando alterações cardiorrespiratórias e metabólicas significativas em coelhos. Ressalta-se uma melhor estabilidade cardiovascular relacionada ao uso da dexmedetomidina.

PALAVRAS-CHAVE. Anestesia dissociativa, eletrocardiograma, *Oryctolagus cuniculus*, agonista α_2 adrenérgico.

INTRODUÇÃO

Os protocolos anestésicos mais utilizados em coelhos baseiam-se na associação da cetamina a outros fármacos (benzodiazepínicos, opióides, agonistas α_2 -adrenérgicos) (Hedenqvist et al. 2001) para promover anestesia de qualidade e rápida recuperação, além de suprimir seus efeitos excitatórios quando usada isoladamente (Valadão 2009).

Fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos geralmente são os mais escolhidos (Kim et al. 2004) que, *in vitro*, atuam diminuindo a liberação central e periférica de noradrenalina, bem como a concentração de catecolaminas circulantes (em até 90%), e atenuando a excitação do sistema nervoso central (Chiu et al. 1995). Os efeitos comumente observados são a vasoconstrição, hipertensão arterial transitória seguida de hipotensão, bradicardia, bloqueios atrio-ventriculares de vários graus, sedação e analgesia (Hellebrekers et al. 1997).

O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos sobre os parâmetros cardiorrespiratórios, metabólicos e eletrocardiográficos obtidos com três diferentes fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos associados com uma dose fixa de cetamina, em coelhos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados seis coelhos adultos hígidos, machos ($n=3$) e fêmeas ($n=3$), sem raça definida, pesando $2,42 \pm 0,36$ kg, os quais foram mantidos em gaiolas apropriadas sob temperatura e ventilação ambientais e alimentados com ração comercial balanceada⁵ e água potável *ad libitum*. Para evitar alterações inerentes ao biorritmo e aquelas relacionadas à temperatura ambiental (Fonseca 1996) foi mantido o período circadiano habitual de fotoluminação (dia/noite), sendo o experimento realizado sempre no horário da manhã. Foram estabelecidos três grupos experimentais (GCX, GCD e GCM), aos quais todos os animais foram submetidos, com um intervalo mínimo de 10 dias entre cada protocolo.

No dia do experimento, os animais foram contidos sobre um colchão isolante e em seguida, eletrodos adesivos⁶ foram fixados nas faces palmar e plantar da região metacarpal e metatarsal, respectivamente, previamente tricotomizadas. Anestésico local tópico⁷ foi aplicado na face dorsal das orelhas previamente tricotomizada, sobre a artéria auricular e a veia marginal. Após 10 minutos, um cateter 24G⁸ foi inserido na veia marginal da orelha esquerda e conectado ao equipo para administração de solução de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% (4mL/kg/h). Da mesma forma a artéria central da orelha direita também foi cateterizada e conectada a um sistema para mensuração direta da pressão arterial por meio de manômetro aneróide⁹ (Nunes 2009).

No grupo GCX foi administrada cetamina¹⁰ (15mg/kg) (Hedenqvist et al. 2001) associada na mesma seringa à xilazina¹¹ (10 mg/kg) (Lipman et al. 1990) por via intramuscular (IM) no músculo quadríceps do membro pélvico esquerdo. No GCD substituiu-se a xilazina pela dexmedetomidina¹² (0,05mg/kg) (Yamamoto et al. 2007), e no GCM, pela medetomidina¹³ (0,25mg/kg)

⁵ Purina® - Linha Natural Coelhos, Eivalis do Brasil Nutrição Animal Ltda, SP, Brasil.

⁶ Eletrodos Skintact®. Premier, Cirúrgica Fernandes Ltda, SP, Brasil.

⁷ EMLA® creme, AstraZeneca do Brasil, Cotia, SP, Brasil.

⁸ Safelet Catéter I.V. Radiopaco, Nipro Medical Ltda, SP, Brasil.

⁹ Esfigmomanômetro Solidor - Lamedid Comercial e Serviços Ltda, Barueri, SP, Brasil.

¹⁰ Vetaset - Fort Dodge Saúde Animal Ltda, Campinas, Brasil.

¹¹ Xilazin - Syntec do Brasil Ltda, Cotia, SP, Brasil.

¹² Dexdomitor - Laboratório Pfizer Saúde Animal Ltda, Finlândia.

¹³ Domitor - Laboratório Pfizer Saúde Animal Ltda, Portugal.

(Hedenqvist et al. 2001). Em ambos os tratamentos foi feita a diluição dos anestésicos com solução de NaCl a 0,9% até o volume de 0,65 mL/kg (Hedenqvist et al. 2001) para padronização do volume administrado.

Foram avaliados os parâmetros eletrocardiográficos (Pms, PmV, PRms, QRSms, RmV, QTms e RRms) com emprego de eletrocardiógrafo computadorizado¹⁴ (ECG), em derivação DII e amplitude 2N com velocidade de 50mm/s; frequências cardíaca (FC), calculada através do intervalo RR (bpm); respiratória (*f*), obtida pela contagem dos movimentos da parede torácica em um minuto (mpm); temperatura retal (TR) em °C e a saturação de oxihemoglobina (SpO₂) em %, ambas determinadas por meio de monitor multiparamétrico¹⁵; glicose sanguínea (GLI) obtida em aparelho dosador portátil¹⁶ e a pressão arterial média (PAM), em mmHg, obtida em manômetro aneróide como já descrito. Os registros das variáveis iniciaram-se antes da administração dos fármacos (basal) e de 5 em 5 minutos após a sua administração, durante 50 minutos (M5 a M50). A GLI foi registrada no momento basal, aos 25 e 50 minutos. Registrou-se ainda, o tempo para a abolição dos reflexos de retirada do membro e de dor profunda, a cada 5 minutos, por meio do pinçamento interdigital e da orelha, respectivamente, bem como os períodos de latência (fim da administração da associação anestésica e início da permanência do animal em decúbito lateral), hábil anestésico (início do decúbito lateral até o retorno à posição de decúbito ventral) e de recuperação (fim do período hábil anestésico e o início da deambulação espontânea), registrados em minutos. Tentativa de intubação orotraqueal com tubo de Magill de 2,5 mm sem balonete foi feita a cada 5 minutos após a administração dos fármacos com a técnica “às cegas” (Alexander & Clark 1980). Determinou-se que atipamezole¹⁷ seria administrado pela via intravenosa na dose de 0,5mg/kg quando PAM < 50 mmHg fosse registrada.

Os resultados das variáveis cardiorrespiratórias, metabólicas e eletrocardiográficas foram submetidos à Análise de Variância (ANOVA) seguida do Teste de Tukey ($P < 0,05$) enquanto que para as demais variáveis foi utilizado o teste *t* de Student ($P < 0,05$).

RESULTADOS

Relativamente à FC, foi observada redução das médias após a administração dos fármacos (M5), as quais variaram significativamente entre os grupos e dentro de cada grupo ao longo dos momentos, quando comparado ao basal, tornando-se estáveis a partir de M10. Entretanto, no GCD a FC manteve-se com valores superiores e com maior estabilidade em comparação a GCX e GCM durante todo o período de avaliação (GCD > GCX = GCM) (Tabela 1). No tocante à PAM, as médias foram estatisticamen-

te diferentes entre os grupos (GCX = GCD < GCM) (Tabela 1). Avaliando cada grupo ao longo dos momentos, observou-se no GCM médias mais elevadas, com redução significativa após M40 em relação ao momento basal. Nos demais grupos a mesma redução foi obtida a partir de M5, tendo o GCD apresentado valores médios inferiores aos demais após M45 ($P < 0,05$) não caracterizando hipotensão marcante.

No que tange à *f*, nos três grupos constatou-se comportamento similar ao longo dos momentos com diminuição das médias 10 minutos após a administração dos fármacos, permanecendo estáveis durante todo o período experimental. Após M30, o GCD apresentou valores significativamente mais elevados (Tabela 1). A SpO₂ decresceu ao longo dos momentos quando comparados aos valores basais em todos os grupos (Tabela 1). Inicialmente houve uma discreta elevação da TR (M5) nos três grupos (Tabela 1).

No ECG não foram encontradas figuras eletrocardiográficas anormais. No atinente à fisiologia do impulso atrial (Pms e PmV) constatou-se unicamente que o tempo de condução (Pms) no GCX foi mais elevado que nos demais grupos (Tabela 2), mas não ocorreram alterações na condução elétrica no nodo átrio-ventricular (A-V). Pode-se afirmar que o tempo e a intensidade da despolarização ventricular (QRS e RmV) mantiveram-se estáveis ao longo de todo o período nos grupos, não havendo diferenças dignas de nota entre os mesmos e ao longo dos momentos ($P > 0,05$) (Tabela 2). Maiores médias de QT e RR ocorreram no GCX e no GCM (Tabela 2), confirmando a redução da FC relatada anteriormente, uma vez que esses segmentos são inversamente proporcionais à FC.

Nos níveis de glicose não se observaram alterações significativas nas médias ao longo dos momentos entre os grupos pesquisados (GCX: M0=116,5±18,9; M25=171,5±38; M50=218,2±65,4; GCD: M0=124±27,5; M25=170,8±38,6; M50=209,3±44,6; GCM: M0=127±23,5; M25=182,5±34; M50=234,2±37,2). Após a administração dos fármacos houve diferença significativa em relação ao basal no GCX (M0 < M25=M50), no GCD (M0=M25, M0 < M50, M25=M50) e no GCM (M0 < M25=M50).

O período de latência foi de 3,3±1,4 minutos no GCX, 4,5±2,6 minutos no GCD e 1,5±0,8 minutos no GCM, havendo diferença entre os grupos GCD e GCM ($P < 0,05$). O período hábil foi maior no GCX e no GCM (82,8±26,8 e 74,8±14,3 minutos, respectivamente) em relação ao GCD (57±8,8 minutos), havendo diferença entre os grupos GCX e GCD

¹⁴ TEB - mod. ECGPC software versão 1.10, SP, Brasil.

¹⁵ INMAX COLOR - Intramed Indústria Médico Hospitalar Ltda, Porto Alegre, Brasil.

¹⁶ Accu-Check® Performa, Roche Diagnóstica Brasil Ltda, SP, Brasil.

¹⁷ Antisedan - Laboratório Pfizer Saúde Animal Ltda, UK.

Tabela 1. Valores médios e desvios padrão das frequências cardíaca (FC) e respiratória (*f*), temperatura retal (TR), saturação de oxihemoglobina (SpO₂), pressão arterial média (PAM) e glicose sanguínea (GLI), em coelhos anestesiados com a associação cetamina/xilazina (GCX), cetamina/dexmedetomidina (GCD) ou cetamina/medetomidina (GCM), administradas por via intramuscular, ao longo dos momentos.

Variáveis	Grupo	Momentos										
		Basal	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
FC (bpm)	GCX	250 ^{Ba}	197 ^{Bb}	174 ^{Bc}	167 ^{Bcd}	163 ^{Bcd}	161 ^{Bcd}	161 ^{Bcd}	166 ^{AcD}	157 ^{Bcd}	157 ^{Bcd}	152 ^{Bd}
		38,9	36,5	30,2	27,4	27,6	30	26	38,4	29,1	28,3	26,5
		275 ^{Aa}	227 ^{Ab}	208 ^{Ac}	197 ^{AcD}	189 ^{AcD}	186 ^{Ad}	186 ^{Ad}	184 ^{Ad}	188 ^{AcD}	190 ^{AcD}	188 ^{AcD}
	GCD	35,4	25,5	29,1	25,8	21,6	27,4	23,4	25,1	28	29,7	30,7
		239 ^{Ba}	172 ^{Cb}	165 ^{Bbc}	162 ^{Bbc}	156 ^{Bbc}	155 ^{Bbc}	158 ^{Bbc}	147 ^{Bc}	150 ^{Bc}	155 ^{Bbc}	158 ^{Bbc}
		29,3	23,8	16,5	10,8	10,6	8,5	15,4	11,7	16,2	17	17,8
	GCM	85 ^{Ba}	71 ^{Cb}	74 ^{Bb}	75 ^{Bb}	73 ^{Bb}	74 ^{Bb}	72 ^{Bb}	72 ^{Bb}	73 ^{Bb}	74 ^{Bb}	74 ^{Bb}
		14,7	15,3	12,9	12,2	12	10,8	14	9,7	8,5	6,6	6,6
		86 ^{Ba}	78 ^{Bb}	74 ^{Bbc}	73 ^{Bcd}	71 ^{Bcdef}	71 ^{Bcde}	71 ^{Bcdef}	69 ^{Bcdef}	68 ^{Bdef}	66 ^{Cef}	65 ^{Cf}
<i>f</i> (mpm)	GCX	9,7	16,9	14,9	13,2	13,9	14,9	15,8	13,8	14	11,8	10,6
		93 ^{Aa}	89 ^{Aabcd}	91 ^{Aab}	90 ^{Aabc}	93 ^{Aab}	93 ^{Aa}	93 ^{Aa}	89 ^{Aabcd}	87 ^{Abcd}	85 ^{AcD}	84 ^{Ad}
		7,9	9,3	10,2	8,9	14,1	15,6	14,5	11,3	10,6	11,1	10,5
	GCD	194 ^{Aa}	85 ^{Ab}	59 ^{Ab}	63 ^{Ab}	57 ^{Ab}	63 ^{Ab}	54 ^{Ab}	58 ^{ABb}	73 ^{ABb}	65 ^{Bb}	61 ^{Bb}
		89,4	38,8	23,7	20,8	21,1	20,5	14,9	24,7	31,9	22,4	22,2
		183 ^{Aa}	89 ^{A^{bcd}}	55 ^{Ae}	60 ^{Ade}	67 ^{Ade}	70 ^{Ade}	73 ^{Ade}	75 ^{Acde}	84 ^{Abcde}	109 ^{Ab}	106 ^{Abc}
	GCM	19	50,6	18,1	25,7	51,6	41,2	50	52	57,9	88,8	82,2
		177 ^{Aa}	63 ^{Ab}	57 ^{Ab}	43 ^{Ab}	38 ^{Ab}	44 ^{Ab}	41 ^{Ab}	40 ^{Bb}	47 ^{Bb}	50 ^{Bb}	51 ^{Bb}
		68,5	24,8	30,7	22,8	17	19	21,4	19,1	26	19,4	19,3
SpO ₂ (%)	GCX	95,2 ^{Aa}	87 ^{Ab}	85 ^{Ab}	88,5 ^{Ab}	86 ^{Ab}	88,7 ^{Ab}	88,3 ^{Ab}	87,5 ^{Ab}	87,8 ^{Ab}	88,2 ^{Ab}	89 ^{Ab}
		4,6	6,5	7,1	8,5	8,6	5,2	6,3	7,1	6,5	4,2	8,6
		94,7 ^{Aa}	87,7 ^{Abcd}	85,8 ^{Ad}	89 ^{Abcd}	86,7 ^{AcD}	87,2 ^{Abcd}	88,8 ^{Abcd}	91,5 ^{Aabc}	91 ^{Aabcd}	90,2 ^{Aabcd}	92,3 ^{Aab}
	GCD	3,2	8,6	4,9	6,3	4,2	4,3	3,2	3,9	2,7	4,2	2,2
		92,3 ^{Aa}	87,5 ^{Ab}	86,8 ^{Ab}	88 ^{Ab}	87,8 ^{Ab}	86,3 ^{Ab}	88,5 ^{Aab}	86,8 ^{Ab}	89,3 ^{Aab}	88,8 ^{Ab}	87,2 ^{Ab}
		4,7	3,9	5,4	3	6	6	4,8	3,1	6	5,7	4,3
	GCM	39,3 ^{Ab}	39,8 ^{Aa}	39,4 ^{Aab}	39,3 ^{Bb}	39,6 ^{Aab}	39,6 ^{Aab}	39,5 ^{Aab}	39,5 ^{Aab}	39,5 ^{Aab}	39,4 ^{Aab}	39,3 ^{Ab}
		0,4	0,5	1,2	1,4	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4	0,4	0,5
		39,1 ^{Ad}	39,9 ^{Aa}	39,7 ^{Aab}	39,6 ^{ABabc}	39,6 ^{Aabc}	39,5 ^{Aabc}	39,5 ^{Aabcd}	39,4 ^{Abcd}	39,3 ^{Abcd}	39,3 ^{Abcd}	39,3 ^{AcD}
TR (°C)	GCX	0,6	0,6	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,5	0,5	0,6	0,6
		39,4 ^{Ac}	39,8 ^{Aab}	39,8 ^{Aab}	39,9 ^{Aa}	39,7 ^{Aabc}	39,7 ^{Aabc}	39,7 ^{Aabc}	39,6 ^{Aabc}	39,4 ^{Abc}	39,4 ^{Abc}	39,4 ^{Ac}
		0,6	0,2	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5
	GCD	116,5 ^{Ab}	-	-	-	-	171,5 ^{Aa}	-	-	-	-	218,2 ^{Aa}
		18,9	-	-	-	-	38,0	-	-	-	-	65,4
		124 ^{Ab}	-	-	-	-	171,5 ^{Aa}	-	-	-	-	209,3 ^{Aa}
	GCM	27,5	-	-	-	-	38,6	-	-	-	-	44,6
		127 ^{Ab}	-	-	-	-	182,5 ^{Aa}	-	-	-	-	234,2 ^{Aa}
		23,5	-	-	-	-	34	-	-	-	-	37,2

Médias seguidas da mesma letra não apresentam diferenças estatisticamente significativas entre si na comparação entre os momentos (letras minúsculas) e entre os grupos (letras maiúsculas) ($p < 0,05$). Basal: antes da administração dos fármacos.

($P < 0,05$). A recuperação da anestesia foi mais rápida no GCX (1,2±2,8 minutos) do que no GCD e no GCM (1,7±3,2 e 8,3±8,0 minutos, respectivamente), porém sem diferença estatisticamente significativa. A recuperação de uma forma geral foi tranquila nos três grupos com discretos sinais de ataxia em alguns animais. Não foram observadas manifestações de catatonia, opistótono e/ou espasticidade tônica muscular e reações excitatórias. Os tempos de abolição dos reflexos de retirada e de dor profunda foram respectivamente de 8,3±11,2 e 20±18,2 minutos, no GCX; no GCD, foram de 10,8±12,8 e 4,2±8,0 minutos; enquanto que, no GCM, foram de 36,7±12,5 e 29,2±12,0 minutos.

A intubação orotraqueal foi facilmente conseguida usando a técnica "às cegas", quando na

ausência de reflexo mastigatório no momento pré-determinado, com base na observação clínica dos efeitos máximos (M25), em 83,3% (n=5) dos animais do grupo GCX, em 66,7% (n=4) no GCM e em apenas 16,7% (n=1) do grupo GCD.

DISCUSSÃO

Os fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos se diferem quanto a sua seletividade para os receptores α_2 o que lhes garante maior ou menor grau de potência, de acordo com a dose utilizada (Villega et al. 2003). O decréscimo da FC encontrado neste estudo foi relatado por outros autores (Henke et al. 2005, Kim et al. 2004) estando relacionado aos bloqueios da exocitose da noradrenalina nas terminações nervosas periféricas pré-juncionais e das

Tabela 2. Valores médios e desvios padrão de variáveis eletrocardiográficas, em coelhos anestesiados com a associação cetamina/xilazina (GCX), cetamina/dexmedetomidina (GCD) ou cetamina/medetomidina (GCM), administradas por via intramuscular, ao longo dos momentos.

Variáveis	Grupo	Momentos										
		Basal	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
P (ms)	GCX	34,5 ^{Bc}	43,3 ^{Ab}	45,5 ^{ab}	45 ^{Aab}	45,7 ^{Aab}	45 ^{Aab}	50,5 ^{Aa}	45,5 ^{Aab}	47,2 ^{Aab}	46 ^{Aab}	44 ^{Aab}
		8,7	5,8	9,5	9,6	6,4	8,1	8,3	7,5	11,6	6,3	7,2
	GCD	32,3 ^{Bb}	34,5 ^{Bab}	36,2 ^{Bab}	38,8 ^{ABab}	38,8 ^{Bab}	40,5 ^{ABa}	40,5 ^{Ba}	37,7 ^{Bab}	40,5 ^{Ba}	37,8 ^{Bab}	37,2 ^{Bab}
P (mV)	GCX	0,06 ^{Aa}	0,05 ^{ABabc}	0,04 ^{Bc}	0,04 ^{Ac}	0,04 ^{Ac}	0,04 ^{Abc}	0,04 ^{abc}	0,04 ^{ABbc}	0,05 ^{Aab}	0,05 ^{Aabc}	0,04 ^{Abc}
		0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	GCD	0,03 ^{Cb}	0,04 ^{Bab}	0,03 ^{Bb}	0,04 ^{Aab}	0,04 ^{Aab}	0,04 ^{Aab}	0,04 ^{Aab}	0,04 ^{Bab}	0,05 ^{Aa}	0,04 ^{Bab}	0,04 ^{Aab}
PR (ms)	GCX	50 ^{Bc}	74 ^{Ab}	75,5 ^{Ab}	74,5 ^{Ab}	77,8 ^{Ab}	76 ^{Ab}	84,3 ^{Aa}	76,5 ^{ABab}	81,2 ^{Aab}	80 ^{Aab}	77,8 ^{Aab}
		9,3	7,4	9,4	15,1	12,8	12,6	8	10,3	13,1	11,8	8,9
	GCD	56,8 ^{Bd}	63,5 ^{Bbcd}	60,7 ^{Bcd}	70 ^{Aab}	73,2 ^{Aa}	73,2 ^{Aa}	71,2 ^{Bab}	71,8 ^{Ba}	70 ^{Bab}	71,7 ^{Ba}	67,8 ^{Babc}
QRS (ms)	GCX	66,8 ^{Ab}	76 ^{Aa}	76,8 ^{Aa}	76,7 ^{Aa}	78,3 ^{Aa}	79,3 ^{Aa}	80,5 ^{Aa}	80 ^{Aa}	76,7 ^{ABa}	77,7 ^{ABa}	81 ^{Aa}
		13,3	6,9	9,7	8,6	12,2	11,7	9,4	13,2	11,6	13,3	7,1
	GCD	48,3 ^{Aa}	32,7 ^{Ab}	34,5 ^{Ab}	33,2 ^{ab}	32,3 ^{Ab}	31,7 ^{Ab}	30,8 ^{Ab}	33,5 ^{Ab}	33,3 ^{Ab}	30,5 ^{Ab}	32,7 ^{Ab}
R (mV)	GCX	27,3	4,3	6,4	6,4	6,7	7,2	4,9	5,5	4,7	5,7	6,8
		31,5 ^{Ba}	31,7 ^{Aa}	32,3 ^{Aa}	30,3 ^{Aa}	32,2 ^{Aa}	31,8 ^{Aa}	31,7 ^{Aa}	32,8 ^{Aa}	32,3 ^{Aa}	31,8 ^{Aa}	33,8 ^{Aa}
	GCD	9,1	6,3	5,3	7,6	6,9	5,4	5,6	7,7	4,1	4,6	4
QT (ms)	GCX	27,2 ^{Ba}	28,7 ^{Aa}	31,5 ^{Aa}	27,8 ^{Aa}	32,3 ^{Aa}	30 ^{Aa}	30,5 ^{Aa}	32,2 ^{Aa}	31,8 ^{Aa}	31,7 ^{Aa}	28,5 ^{Aa}
		4	7	10,1	6	6,7	7,1	5,7	5,9	6,7	3,4	5,8
	GCD	0,17 ^{Aa}	0,11 ^{ABb}	0,10 ^{Ab}	0,11 ^{Ab}	0,11 ^{ABb}	0,11 ^{Ab}	0,11 ^{Ab}	0,12 ^{Ab}	0,13 ^{Ab}	0,13 ^{Ab}	0,11 ^{Bb}
RR (ms)	GCX	0,05	0,04	0,03	0,05	0,04	0,04	0,02	0,04	0,03	0,03	0,03
		0,12 ^{Bab}	0,14 ^{Aab}	0,13 ^{Aab}	0,11 ^{Ab}	0,14 ^{Aab}	0,12 ^{Aab}	0,13 ^{Aab}	0,15 ^{Aab}	0,15 ^{Aa}	0,15 ^{Aab}	0,15 ^{ABab}
	GCD	0,09 ^{Ba}	0,09 ^{Ba}	0,11 ^{Aa}	0,10 ^{Aa}	0,10 ^{Ba}	0,10 ^{Aa}	0,12 ^{Aa}	0,12 ^{Aa}	0,12 ^{Aa}	0,12 ^{Aa}	0,11 ^{Ba}
QT (ms)	GCX	0,04	0,02	0,03	0,02	0,03	0,03	0,04	0,02	0,01	0,02	0,01
		189 ^{Aa}	146,7 ^{Abc}	136,8 ^{Ac}	158,3 ^{Ab}	152,8 ^{Abc}	157 ^{Ab}	154,5 ^{Abc}	159,2 ^{Ab}	159,5 ^{Ab}	153,3 ^{Abc}	160 ^{Ab}
	GCD	117,7 ^{Bd}	125,3 ^{Bbcd}	131 ^{Aabcd}	124,5 ^{Bcd}	125,7 ^{Bbcd}	127,8 ^{Babcd}	143,8 ^{Aa}	142,8 ^{Aab}	143,2 ^{Ab}	140,5 ^{Abc}	145,5 ^{Aa}
RR (ms)	GCX	18,2	19,4	17,1	17,9	27,6	25,6	15,8	18,5	17,2	22,5	23,1
		128,3 ^{Bb}	150,5 ^{Aa}	143,8 ^{Ab}	149,5 ^{Aa}	155 ^{Aa}	150,7 ^{Aa}	150,7 ^{Aa}	154 ^{Aa}	157,3 ^{Aa}	147,8 ^{Aa}	147,7 ^{Aa}
	GCD	24,5	13,7	13,4	12,2	10	10,9	15,8	16,8	16,4	17,9	14,4
RR (ms)	GCX	523,8 ^{Ad}	626,2 ^{Bc}	705 ^{Ab}	735,8 ^{Ab}	749 ^{Ab}	768,2 ^{Aab}	758,8 ^{Aab}	749,5 ^{Aab}	784 ^{Aa}	781 ^{Aa}	807,2 ^{Aa}
		116,5	125,9	128,3	123,1	127,8	154,8	125,9	182,6	146,2	144	144,1
	GCD	438,8 ^{Bd}	532,8 ^{Cc}	585 ^{Bbc}	614,5 ^{Bab}	641,2 ^{Bab}	653,3 ^{Bab}	650 ^{Bab}	662 ^{Ba}	646,8 ^{Bab}	641,8 ^{Bab}	641,2 ^{Bab}
RR (ms)	GCX	55,8	60,1	76	73,8	68,3	85,3	82,7	88,9	100,9	104,7	101,5
		508,2 ^{ABd}	706,2 ^{Ac}	732,7 ^{Abc}	738,5 ^{Abc}	768,8 ^{Abc}	774 ^{Aabc}	765 ^{Aabc}	815,2 ^{Aa}	802,7 ^{Aab}	785 ^{Aab}	764 ^{Aabc}
	GCD	70,4	94	73,1	49,7	53,8	44,2	73,7	61,1	83,6	78,6	85,4

Médias seguidas da mesma letra não apresentam diferenças estatisticamente significativas entre si na comparação entre os momentos (letras minúsculas) e entre grupos (letras maiúsculas) (p<0.05). Basal: antes da administração dos fármacos. ms: milissegundos; mV: milivolts.

descargas simpáticas a nível central, o que potencializa a ação do sistema nervoso parassimpático (Cullen 1996). A dexmedetomidina, isômero ativo da medetomidina, com alta especificidade para receptores α_2 , promove menores efeitos colaterais no sistema cardiovascular (Gross 2003) como foi observado neste estudo. A intensidade da bradicardia promovida pelos agonistas α_2 -adrenérgicos pode ter sido amenizada pela cetamina, que estimula o sistema nervoso simpático de forma direta e indireta (Branson 2003), visto a permanência da FC dentro dos parâmetros de normalidade (150-300 bpm) para a espécie (Vilardo 2006).

Não foi observada hipertensão transitória característica dos agonistas α_2 -adrenérgicos (Baldo & Nunes 2003) a qual pode estar relacionada à via de administração utilizada que determina elevações gradativas da concentração plasmática do fármaco. A redução da PAM pode estar relacionada à inibição da liberação de noradrenalina nos receptores α_2 -adrenérgicos promovida pelos fármacos com depressão do centro vasomotor central (Cullen 1996), bem como aos efeitos pressores deprimidos na musculatura lisa vascular (Adams 2003). Pressupõe-se que a manutenção dos altos valores da PAM no GCM pode ter ocorrido devido à va-

soconstrição periférica temporária induzida pela medetomidina (Difilippo et al. 2004, Henke et al. 2005). Por outro lado, baixas doses de dexmedetomidina, como a utilizada neste estudo, têm efeito predominantemente simpático, o que torna evidente a elevada seletividade desta por receptores α_2 (Kamibayashi & Maze 2000). Não foi necessária a utilização do atipamezole para reverter os efeitos dos agonistas α_2 -adrenérgicos uma vez que os valores da PAM mantiveram-se dentro do padrão de normalidade para a espécie (70 a 100 mmHg) (Sanford & Colby 1980).

Assim como ocorreu na FC, os valores basais da *f* foram muito elevados indicando ocorrência de estresse nos animais (Orr et al. 2005). A redução obtida neste estudo pode ter ocorrido em função dos efeitos relaxantes musculares dos agonistas α_2 -adrenérgicos associados à ação potencializadora da cetamina (Valadão 2009), bem como aos efeitos sedativos dos fármacos, que reduziram os níveis de estresse pela diminuição dos níveis de catecolaminas circulantes (Hedenqvist et al. 2001). Ressalta-se que durante todo o período de avaliação os valores registrados estiveram dentro do limite considerado fisiológico para a espécie (Fonseca 1996). Menor interferência no parâmetro foi obtida com o uso da dexmedetomidina a qual não induz depressão respiratória importante em coelhos (Nishida et al. 2002). As médias de SpO₂ mantiveram-se próximas ao esperado para o paciente anestesiado respirando ar ambiente (90%), condizendo com as alterações observadas na *f*. Como os coelhos são propensos à hipóxia devido à pequena capacidade pulmonar e à nasofaringe restrita (Harcourt-Brown 2005), uma fonte de oxigênio deve estar disponível para estes pacientes.

A elevação da temperatura retal observada se contrapõe aos efeitos dos agonistas α_2 -adrenérgicos esperados como depressão nervosa no centro termorregulador e redução na atividade muscular (Grint & Murison 2007). Tal fato relaciona-se aos efeitos da pressão arterial e do tônus muscular decorrentes do uso da cetamina, resultando em diminuição da troca de calor pela vasoconstrição inicialmente produzida e aumento da produção de calor (Valadão 2009). Durante todo o período experimental os coelhos foram mantidos sobre colchão isolante a fim de minimizar a perda de temperatura corporal por condução. Tal medida colaborou para que as médias permanecessem dentro do limite considerado fisiológico para a espécie (Tabela 1) (Vilardo 2006).

As alterações eletrocardiográficas constatadas com o uso dos fármacos, de uma forma geral, não

intensificaram o retardo fisiológico do impulso no nodo AV, como verificado na avaliação do intervalo PR. As médias permaneceram dentro do limite considerado normal para lagomorfos (Noszczyk-Nowak et al. 2009). É importante a manutenção da temperatura corpórea em níveis basais uma vez que proporciona adequada condutibilidade elétrica no coração (Grint & Murison 2007).

Os níveis de glicose ficaram acima do limite considerado normal para a espécie (70 a 160 mg/dL) (Quinton 2005) após o uso dos agonistas α_2 -adrenérgicos. Isso ocorre devido estes fármacos agirem nos receptores α_2 pós sinápticos das células β do pâncreas diminuindo o nível de insulina circulante, resultando em hipoinsulinemia e hiperglicemia (Cullen 1996).

O reflexo doloroso é o melhor índice para determinar a profundidade anestésica em coelhos (Fonseca 1996), tendo como regiões mais sensíveis a orelha e membrana interdigital. A cetamina associada à xilazina ou à medetomidina promoveu relaxamento muscular mais intenso com depressão do reflexo de deglutição, permitindo intubação mais eficiente como citado por outros autores (Popilskis et al. 1991). Provavelmente a dose de dexmedetomidina empregada relacionada com a via de administração do fármaco pode ter contribuído para o baixo percentual de intubação no GCD.

CONCLUSÃO

Os efeitos sobre os parâmetros cardiorrespiratórios, metabólicos e eletrocardiográficos em coelhos anestesiados com cetamina combinada à xilazina, medetomidina ou dexmedetomidina são semelhantes e não determinam alterações significativas nos padrões considerados normais para a espécie, caracterizando os fármacos seguros para serem utilizados na rotina de manejo clínico de coelhos. Em virtude da propensão à hipóxia e redução substancial dos níveis de saturação, é essencial ter uma fonte de oxigênio disponível durante procedimentos anestésicos em coelhos.

Agradecimentos. Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq pela concessão das bolsas de Iniciação Científica e de Mestrado.

REFERÊNCIAS

- Adams H.R. Agonistas e Antagonistas Adrenérgicos, p.76-97. In: Adams H.R. (Ed.), *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária*. 8ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2003.
- Alexander D.J. & Clark G.C. A simple method of oral endotracheal intubation in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Lab. Anim. Sci.*, 30:871-873, 1980.

- Baldo C.F. & Nunes N. Dexmedetomidina, uma nova opção na anestesiologia veterinária. *Semina: Cienc. Agra.*, 24:155-162, 2003.
- Branson R.K. Anestésicos injetáveis, p.179-223. In: Adams R.H. (Ed.), *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. 8ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2003.
- Chiu T.H., Chen M.J., Yang J.J. & Tang F.I. Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurones: intracellular recording in vitro. *Eur. J. Pharm.*, 285:261-268, 1995.
- Cullen L.K. Medetomidine sedation in dogs and cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose. *Brit. Vet. J.*, 152:519-531, 1996.
- Difilippo S.M., Norberg P.J., Suson U.D., Savino A.M. & Reim D.A. A comparison of xylazine and medetomidine in an anaesthetic combination in New Zealand White rabbits. *Contemp. Topics Lab. Animal Sci.*, 43:32-34, 2004.
- Fonseca N.M., Goldenberg S., Gomes P.O. & Lima C.A.P. Anestesia em coelhos. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 11:82-104, 1996. Disponível em: <http://www.sobradpec.org.br/acta_93-96/1996/volume_11/number_2/1996_11_2_05.htm> Acesso em: 14 Mai 2009.
- Gross M.E. Tranquilizantes, agonistas α_2 -adrenérgicos e agentes relacionados, p.249-284. In: Adams H.R. (Ed.), *Farmacologia e terapêutica em veterinária*, 8ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2003.
- Grint N.J. & Murison P.J. Peri-operative body temperatures in isoflurane-anaesthetized rabbits following ketamine-midazolam or ketamine-medetomidine. *Vet. Anaesth. Analg.* 34:181-189, 2007.
- Harcourt-Brown F. Anaesthesia and Analgesia in rabbits. In: 50º Congresso Nazionale Multisala Scivac. Rimini: Itália, 2005. Disponível em: <http://www.ivas.org/proceedings/scivac/2005/Harcourt6_en.pdf?LA=1>. Acesso em: 21 Abr 2010.
- Hedenqvist P., Roughan J.V., Orr H.E. & Antunes L.M. Assessment of ketamine/medetomidine anaesthesia in the New Zealand White rabbit. *Vet. Anaesth. Analg.*, 28:18-25, 2001.
- Hellebrekers L.J., De Boer E.J.W., Van Zuylen M.A. & Vosmeer H. A comparison between medetomidine-ketamine and medetomidine-propofol anaesthesia in rabbits. *Lab. Anim.*, 31:58-69, 1997.
- Henke J., Astner S., Brill T., Eissner B., Busch R. & Erhardt W. Comparative study of three intramuscular combinations (medetomidine/ketamine, medetomidine/fentanyl/midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits. *Vet. Anaesth. Analg.*, 32:261-270, 2005.
- Kamibayashi T. & Maze M. Clinical Uses of α_2 adrenergic agonists. *Anesthesiology*, 93:1345-1349, 2000.
- Kim M.S., Jeong S.M., Park J.H., Nam T.C. & Seo K.M. Reversal of medetomidine-ketamine combination anesthesia in rabbits by atipamezole. *Exp Anim.*, 53:423-428, 2004.
- Lipman N.S., Marini R.P. & Erdman S.E. A comparison of ketamine/xylazine and ketamine/xylazine/acepromazine anesthesia in the rabbit. *Lab. Anim. Sci.*, 40:395-398, 1990.
- Nishida T., Nishimura M., Kagawa K., Hayashi Y. & Mashimo T. The effects of dexmedetomidine on the ventilatory response to hypercapnia in rabbits. *Intens. Care Med.*, 28:969-975, 2002.
- Noszczyk-Nowak A., Nicpon J., Nowak M. & Slawuta P. Preliminary reference values for electrocardiography, echocardiography and myocardial morphometry in the European brown hare (*Lepus europaeus*). *Acta Vet. Scand.*, 51, 2009. Disponível em: <<http://www.actavetscand.com/content/51/1/6>>. Acesso em: 21 Abr 2010.
- Nunes N. Monitoração da anestesia, p.83-101. In: Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G. (Eds), *Anestesia em cães e gatos*. Roca, São Paulo, 2009.
- Orr H.E., Roughan J.V. & Flecknell P.A. Assessment of ketamine and medetomidine anaesthesia in the domestic rabbit. *Vet. Anaesth. Analg.*, 32:271-279, 2005.
- Popilskis S.J., Oz M.C., Gorman P., Florestal A. & Kohn D.F. Comparison of Xylazine with Tiletamine-Zolazepam (Telazol) and Xylazine-Ketamine Anesthesia in Rabbits. *Lab. Anim. Sci.*, 41:219-223, 1991.
- Quinton J.F. *Novos animais de estimação: pequenos mamíferos*. Roca, São Paulo, 2005. 263p.
- Sanford T.D. & Colby E.D. Effect of xylazine and ketamine on blood pressure, heart rate and respiratory rate in rabbits. *Lab. Anim. Sci.*, 30:519-523, 1980.
- Valadão C.A.A. Anestésicos Dissociativos, p.237-245. In: Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G. (Eds), *Anestesia em cães e gatos*. 2ª ed. Roca, São Paulo, 2009.
- Vilardo S.E.F. Lagomorpha (Coelho, Lebre, Lebre-assobiadora), p.415-431. In: Zalmir S.C., Silva J.C.R. & Catão-Dias J.L. (Eds), *Tratado de animais selvagens - Medicina Veterinária*. Roca, São Paulo, 2006.
- Villela R.N., Júnior P.N. & Carvalho L.R. Efeitos cardiovasculares de duas doses de Dexmedetomidina. Estudo experimental em cães. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 53:784-796, 2003.
- Yamamoto Y., Kawaguchi M., Kakimoto M., Inoue S. & Furuya H. The effects of dexmedetomidine on myogenic motor evoked potentials in rabbits. *Anesth. Analg.*, 104:1488-1492, 2007.