

Infusão contínua de propofol ou midazolam associado à anestesia subaracnóidea em ovinos submetidos a osteotomia bilateral de tíbia*

Marcos Paulo Antunes de Lima¹, Felipe Comassetto², Douglas Regalin³, Ademar L. Dallabrida⁴, Samuel Jorge Ronchi⁵ e Nilson Oleskovicz⁶⁺

ABSTRACT. de Lima M.P.A., Comassetto F., Regalin D., Dallabrida A.L., Ronchi S.J. & Oleskovicz N. [**Propofol or midazolam infusion associated with subarachnoid anaesthesia in sheep submitted to bilateral tibial osteotomy.**] Infusão contínua de propofol ou midazolam associado à anestesia subaracnóidea em ovinos submetidos a osteotomia bilateral de tíbia. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38(3):250-256, 2016. Departamento de Medicina Veterinária, Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina, Av. Luís de Camões, 2090, Conta Dinheiro, Lages, SC 88520-000, Brasil. E-mail: noleskovicz@yahoo.com.br

The sheep stands out for being a great experimental model in the orthopedic area. Thus, the aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of the anesthetic maintenance by continuous infusion of propofol or midazolam associated with spinal anesthesia with morphine and ropivacaine in sheep underwent bilateral tibial osteotomy. Twelve healthy sheep, with an average weight of 30.5 ± 2.7 kg were used. The animals were sedated with 0.3 mg.Kg^{-1} of morphine IM associated with 20 mcg.Kg^{-1} of detomidine IV. Then they were allocated into two groups: Midazolam group (GMID), which were induced with ketamine 5 mg.Kg^{-1} and midazolam 0.5 mg.Kg^{-1} IV, and anesthetic maintenance being performed by continuous infusion of $0.7 \text{ mg.Kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ of midazolam; Propofol group (GPRO), which were induced to anesthesia with 4 mg.Kg^{-1} propofol and maintained with its own infusion at a rate of $0.25 \text{ mg.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. The animals were intubated and maintained on spontaneous ventilation with 100% oxygen. Spinal anesthesia was performed with 0.5 mg.Kg^{-1} of 0.75% ropivacaine combined with 0.1 mg.Kg^{-1} of morphine, diluted with NaCl 0.9% solution to total volume of $1\text{mL}/7.5\text{Kg}$. Significant respiratory depression after anesthesia induction was characterized by significantly increased levels of CO_2 and reduced pH in both groups. A significant reduction in heart rate of about 38% after sedation with morphine and detomidine, which remained low until the end of the rating being significantly lower in the GMID. There was no requirement for supplementation during the surgery, and the animals were kept in a shallow anesthesia. We conclude that the use of propofol or midazolam, promoted adequate anesthesia with minimal cardiovascular changes, though occurring with significant respiratory depression.

KEY WORDS. Total intravenous anesthesia, midazolam, propofol, sheep.

* Recebido em 28 de outubro de 2015.

Aceito para publicação em 28 de janeiro de 2016.

¹ Médico-veterinário, M.Sc. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Pampulha, Belo Horizonte, MG 31270-901. E-mail: limampa@hotmail.com - bolsista CNPq.

² Médico-veterinário, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal (PPGCA), Departamento de Medicina Veterinária (DMV), Centro de Ciências Agroveterinárias (CAV), Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Lages, SC 88520-000. E-mail: felipecomassetto@yahoo.com.br.

³ Médico-veterinário, MSc. PPGCA, DMV, CAV, UDESC, Lages, SC 88520-000. E-mail: doughregalin@hotmail.com

⁴ Médico-veterinário, MSc. PPGCA, DMV, CAV, UDESC, Lages, SC 88520-000. E-mail: ademar.dallabrida@udesc.br

⁵ Curso de Medicina Veterinária, DMV, CAV, UDESC, Lages, SC 88520-000. E-mail: samuelronchi_5@hotmail.com

⁶ Médico-veterinário, D.Sc. DMV, CAV, UDESC, Lages, SC88520-000. *Autor para correspondência, E-mail: noleskovicz@yahoo.com.br - bolsista CNPq.

RESUMO. A espécie ovina destaca-se por ser um ótimo modelo experimental na área ortopédica. Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a segurança e eficácia da manutenção anestésica por infusão contínua de propofol ou midazolam, associada à anestesia subaracnóidea com morfina e ropivacaína, em ovinos, submetidos à osteotomia bilateral de tibia. Foram utilizados 12 ovinos, mestiços, hípidos com peso médio de $30,5 \pm 2,7$ Kg. Os animais foram sedados com $0,3 \text{ mg.Kg}^{-1}$ de morfina IM associado a 20 mcg.Kg^{-1} detomidina IV. Posteriormente foram alocados em dois grupos: grupo Midazolam (GMID), onde foram induzidos à anestesia geral com 5 mg.Kg^{-1} cetamina e $0,5 \text{ mg.Kg}^{-1}$ midazolam IV, sendo a manutenção anestésica realizada através da infusão contínua de $0,7 \text{ mg.Kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ de midazolam; Grupo Propofol (GPRO), onde foram induzidos à anestesia geral com 4 mg.Kg^{-1} propofol, e manutenção anestésica através de sua infusão contínua na taxa de $0,25 \text{ mg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Os animais foram intubados e mantidos em ventilação espontânea com oxigênio 100%. Realizou-se anestesia subaracnóidea com $0,5 \text{ mg.Kg}^{-1}$ de ropivacaína 0,75% associado a $0,1 \text{ mg.Kg}^{-1}$ de morfina pela via subaracnóidea, diluindo-se com solução NaCl 0,9%, para um volume final de 1 mL/7,5 Kg. Houve depressão respiratória significativa após a indução anestésica, caracterizada pela elevação significativa dos níveis de CO_2 e redução do pH, em ambos os grupos. Observou-se redução significativa da FC em torno de 38% após a sedação com morfina e detomidina, a qual manteve-se reduzida até o final da avaliação, sendo significativamente menor no GMID. Não houve requerimento de suplementação analgésica durante o trans cirúrgico/anestésico, sendo que os animais foram mantidos em plano anestésico superficial. Conclui-se que a utilização de propofol ou midazolam, nas doses propostas, promoveu plano anestésico adequado, com alterações cardiovasculares mínimas, embora cursando com depressão respiratória significativa.

PALAVRAS-CHAVE. Anestesia total intravenosa, midazolam, propofol, ovelha.

INTRODUÇÃO

A espécie ovina como modelo experimental em ortopedia ganha destaque dentre as demais devido às suas similaridades para com os humanos, quanto ao tamanho e peso ósseo, estrutura e fisiologia articular e regeneração óssea submetidos a procedimentos em membros pélvicos (Abrahamsen 2013).

A anestesia subaracnóidea propicia a realização

de procedimentos obstétricos, ou que envolvam a região da cauda, períneo, ânus, reto, vulva, laparotomia além de poder ser empregada na Medicina Veterinária com eficácia em animais submetidos a procedimentos em membros pélvicos (Lizarraga & Chamber 2012).

Dentre as técnicas para manutenção anestésica destaca-se a anestesia intravenosa total (AIT), que vem ganhando espaço na medicina veterinária como alternativa à anestesia inalatória, pois produz plano anestésico adequado, não polui o ambiente cirúrgico e não requer aparelhagem específica quando comparada à anestesia volátil (Larenzaga 2005).

O propofol é um fármaco anestésico intravenoso de rápida ação e curta duração, associado a mínimos efeitos excitatórios e recuperação anestésica suave, rápido metabolismo extra-hepático e rápida depuração, sendo indicado para a indução e manutenção anestésica em ovinos (Correia et al. 1996). O midazolam é um benzodiazepínico, usado como sedativo e relaxante muscular, ou como adjuvante na anestesia geral, atuando como agonista do receptor gama amino butírico. Quando empregado isoladamente, em *bolus*, em caprinos pode promover tanto efeito sedativo quanto hipnótico, sendo estes efeitos dose e via de administração dependentes (Dzikiti et al. 2010).

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança clínica da manutenção anestésica com infusão contínua de propofol ou midazolam, associada à anestesia subaracnóidea com ropivacaína e morfina, em ovinos submetidos à osteotomia bilateral de tibia.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 12 ovinos, mestiços, adultos, fêmeas, com peso médio de $30,5 \pm 2,7$ Kg, hípidos, confirmado através de exames clínico, hemograma, função renal e função e lesão hepática. Estes animais passaram por um período de ambientação de 2 meses previamente ao estudo, para adaptação ao ambiente hospitalar. No dia anterior ao procedimento cirúrgico realizou-se jejum alimentar e hídrico de 24 e 12 horas, respectivamente. Após instrumentalização, inserção de cateter intravenoso central Intracath 20G na veia jugular esquerda, acesso venoso da veia cefálica esquerda com cateter 18G e acesso da artéria marginal da orelha esquerda com cateter 22G, através da contenção física, todos os animais receberam $0,3 \text{ mg.Kg}^{-1}$ de morfina (Cristália. Itapira, SP), pela via intramuscular (IM), e após cinco minutos receberam 20 mcg.Kg^{-1} de detomidina (Produtos Veterinários J. A. Ltda, SP), pela via intravenosa (IV). Neste momento foram alocados em dois grupos: Midazolam (Cristália. Itapira, SP), (GMID), os quais foram induzidos à aneste-

sia geral com 0,5 mg.Kg⁻¹ de midazolam e 5 mg.Kg⁻¹ de cetamina (Cristália. Itapira, SP), IV, e manutenção anestésica realizada com infusão contínua de midazolam, na taxa de 0,7 mg.Kg⁻¹.h⁻¹; e Propofol (Cristália. Itapira, SP), (GPRO), os quais foram induzidos à anestesia geral com 4 mg.Kg⁻¹ de propofol administrado durante 1 minuto, através de bomba de infusão de seringa, e manutenção anestésica através de sua própria infusão contínua, na taxa de 0,25 mg.Kg⁻¹.min⁻¹. Ambas infusões foram realizadas com auxílio de uma bomba de infusão de seringa (Samtronic, ST 6000, Infusion Pump).

Após a indução anestésica os animais foram intubados com sonda endotraqueal de Murphy com *cuff*, de tamanho adequado ao porte de cada animal, com a instilação prévia de lidocaína *sprey* (Teuto Brasileiro S.A. Anápolis, GO) e conectados à sistema circular valvular com reinalação parcial de gases, fornecendo-se oxigênio a 100%, e mantidos sob ventilação espontânea. Os animais foram submetidos à osteotomia bilateral de tibia, em um estudo paralelo, produzindo-se três defeitos ósseos em cada tibia como modelo experimental para avaliação do comportamento da neoformação óssea e da osteointegração de biomateriais nanoestruturados, hidroxiapatita/Tricálcio Fosfato-β (HA/TCP-β) nas proporções 80/20, 20/80, 70/30 e 30/70. Para tanto receberam 0,5 mg.Kg⁻¹ de ropivacaína 0,75% associado a 0,1 mg.Kg⁻¹ de morfina pela via subaracnóidea, diluindo-se com solução NaCl 0,9%, para um volume final de 1 mL/7,5 Kg, administrados através de agulha espinhal 19G, no espaço lombo sacro (L6-S1), confirmando-se o correto posicionamento e punção pelo refluxo de liquor no canhão da agulha, sendo o volume aplicado em um minuto. Imediatamente após, os animais foram posicionados em decúbito dorsal, e preparados para o ato cirúrgico.

Os parâmetros avaliados foram: frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio na hemoglobina (SpO₂), por meio de oximetria de pulso, acoplado ao monitor multiparamétrico (Spacelabs Medical Multiparamétrico 90496 - EUA), frequência respiratória (*f*) e dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂), com auxílio de capnógrafo ambos acoplados ao monitor multiparamétrico, temperatura corporal (TC) através do termômetro digital acoplado ao monitor multiparamétrico, pressão arterial média (PAM) e pressão venosa central (PVC) através de um transdutor acoplado ao monitor multiparamétrico e hemogasometria arterial [pH, PaO₂ (pressão parcial de oxigênio), PaCO₂ (pressão parcial de dióxido de carbono) HCO₃⁻ (bicarbonato), saturação de oxigênio (SO₂), EB (excesso de base) através do aparelho de hemogasometria (Hemogásômetro - COBAS B 121), nos momentos: basal (M0), após a instrumentação dos animais, em decúbito lateral direito; 5 minutos após a detomidina (M1); 5 minutos após a indução anestésica (M2); 10 minutos após a anestesia subaracnóidea (M3); imediatamente após a osteotomia do membro pélvico direito (M4); 30 minutos após anestesia subaracnóidea (M5); imediatamente após a osteotomia do membro pélvico esquerdo (M6); e ao término da cirurgia/anestesia (M7), com exceção da avaliação hemogasométrica que não foi avaliada nos momentos M4 e M6.

O plano anestésico foi mantido objetivando-se manter os animais com o globo ocular rotacionado, ausência do reflexo palpebral lateral, ausência ou discreta presença do reflexo palpebral medial, presença de reflexo corneal e parâmetros cardiorrespiratórios estáveis.

Durante o ato cirúrgico, caso houvesse aumento de FC ou PAM em 20% em relação ao momento imediatamente anterior, administrava-se *bolus* de 5 mcg.Kg⁻¹ de fentanil pela via intravenosa (IV). Avaliou-se o escore de sedação dos animais, 5 minutos após a administração intravenosa de detomidina, de acordo com escala adaptada de Abu-ahmed (2013) e Derossi et al. (2012), e a qualidade de indução anestésica e intubação orotraqueal de acordo com escala adaptada de Jud et al. (2010) (Tabela 1).

O teste de Shapiro Wilk foi realizado para avaliar a ocorrência de distribuição normal dos dados. Para análise entre tempos dentro do mesmo grupo, utilizou-se a Análise de Variância de Uma Via com Medidas Repetidas no tempo (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Dunnet. Para comparação entre os mesmo momentos dos diferentes grupos, utilizou-se o teste *t*. Para avaliação dos dados não paramétricos, como qualidade de sedação, indução e intubação utilizou-se o teste de Mann Whitney Rank Sum Test (p≤0,05).

Comitê de Ética e Biossegurança

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Bem Estar Animal (CETEA) da instituição de origem (Protocolo 1.70/12).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O peso médio dos animais no GMID foi de 29,8±2,6 Kg, e no GPRO de 32±2,9 Kg, os tempos cirúrgico e anestésico foram de 47,7±4,0 e 76,3±9,4 no GMID e 53,8±13,3 e 78,5±11,5 no GPRO, respectivamente, não havendo diferença entre grupos.

A detomidina em ovinos, promove efeitos sedativos moderados em doses de 10 a 20 mcg.Kg⁻¹ (Celly et al. 1997), sendo este efeito dose dependente, já em doses de 30 mcg.Kg⁻¹ observa-se sedação intensa, severa ataxia e até mesmo decúbito (Trabach et al. 2011). No presente estudo, seu emprego associada à morfina promoveu escores de sedação moderada em 100% (6/6) dos animais do GMID e em 83,33% (5/6) do GPRO, propiciando fácil manuseio e abordagem para as fases subseqüentes da anestesia. Observou-se também salivação profusa em todos os animais, de ambos os grupos, após a administração da detomidina, bem como bradicardia. Houve uma redução média de 38% da FC (Tabela 2), após a pré medicação dos animais de ambos os grupos, semelhantes aos valores observados por Trabach et al. (2011), os quais utilizaram 30 mcg.Kg⁻¹ IM de detomidina em ovinos relatando também uma redução de 40% neste parâmetro.

Observou-se aumento significativo da PVC após a administração da detomidina (Tabela 2), a qual pode ser decorrente da vasoconstrição arterial e principalmente no leito vascular venoso promovida pelos alfa-2 agonistas.

A qualidade de indução anestésica e facilidade de intubação no GPRO, utilizando-se 4 mg.Kg⁻¹ de

propofol mostrou-se eficaz e segura, promovendo abolição dos reflexos laríngeos e de deglutição, adequado relaxamento muscular, com ausência de sinais de dor ou excitação durante e após sua administração, em 100% dos animais. Resultados semelhantes com a mesma dose indutora em ovinos já foram descritos (Kumari et al. 2013). Em contrapartida

Tabela 1. Escores de sedação, indução anestésica e intubação orotraqueal, em ovinos pré-medicados com morfina (0,3 mg.Kg⁻¹ IM) e detomidina (20 mcg.Kg,1 IV), induzidos com propofol (GPRO, n=6), 4mg.Kg⁻¹ e mantidos à anestesia geral sob infusão de propofol na taxa de 0,25 mg.Kg⁻¹.min⁻¹, ou induzidos com cetamina e diazepam (GMID, n=6) nas doses de (5 e 0,5 mg.Kg⁻¹) e mantidos sob infusão contínua de midazolam na taxa de 0,7 mg.Kg⁻¹.h⁻¹.

| 1 Níveis | 2 Sedação* | 3 Indução** | 4 Intubação** |
|----------|---|--|---|
| Escore 1 | Sedação intensa, animal em decúbito lateral, irresponsivo à estímulos. | (Excelente) Indução suave, ausência de tremores musculares, ausência de movimentação para frente ou para trás, ausência de excitação | (Excelente) Intubação fácil à primeira tentativa, bom relaxamento muscular. |
| Escore 2 | Sedação moderada, animal com abaixamento de cabeça, ptose palpebral, leve ataxia. | (Bom) Indução suave, presença de leves tremores de cabeça ou membros. | (Bom) Intubação à segunda tentativa, reflexos laríngeos ou de deglutição levemente presentes. |
| Escore 3 | Sedação leve, animal menos alerta, ptose palpebral, sem outros sinais. | (Razoável) Promove decúbito mas com pobre relaxamento muscular e de membros, tentatividade levantar a cabeça. | (Razoável) Intubação à terceira tentativa, reflexos laríngeos ou de deglutição presentes, pouco relaxamento muscular. |
| Escore 4 | Ausência de efeitos sedativos. | (Ruim) Indução com extrema movimentação, excitação, e tentativas de levantar do animal. | (Ruim) Intubação realizada após dose suplementar dos fármacos indutores. |

*Adaptado de Abu-Ahmed 2013 e DeRossi et al. 2012; **Adaptado de Jud et al. 2010.

Tabela 2. Valores da frequência cardíaca (FC) e respiratória (f), pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC), temperatura corpórea (TC), potencial de hidrogênio (pH), pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂), pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂), excesso de base (BEecf), bicarbonato (HCO₃), saturação de oxiemoglobina (SaO₂), em ovinos pré medicados com morfina (0,3 mg.Kg⁻¹ IM) e detomidina (20 mcg.Kg,1 IV), induzidos com propofol (GPRO, n=6), 4mg.Kg⁻¹ e mantidos à anestesia geral sob infusão de propofol na taxa de 0,25 mg.Kg⁻¹.min⁻¹, ou induzidos com cetamina e diazepam (GMID, n=6) nas doses de (5 e 0,5 mg.Kg⁻¹) e mantidos sob infusão contínua de midazolam na taxa de 0,7 mg.Kg⁻¹.h⁻¹.

| Variáveis | Grupos | Momentos | | | | | | | |
|---------------------------|--------|------------|-------------|----------------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|
| | | M0 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 |
| FC (bpm) | GMID | 93±15 | 57±8 A | 65±14 Aa | 57±13 A | 62±12 A | 64±12 A | 70±19 A | 71±18 A |
| | GPRO | 112±15 | 70±10 A | 86±12 Ab | 88±10 A | 90±8 A | 92±15 A | 91±19 A | 89±18 A |
| f (mpm) | GMID | 27±5 | 36±2 | 40±11 | 29±9 | 27±8 | 25±6 | 25±2 | 24±6 |
| | GPRO | 34±7 | 40±9 | 36±3 | 36±11 | 35±9 | 29±6 | 28±5 | 28±5 |
| PAM (mmHg) | GMID | 100±8 | 108±7 | 125±13 Aa | 101±14 | 98±13 | 93±12 | 89±14 | 88±15 |
| | GPRO | 99±12 | 105±12 | 111±8 b | 94±16 | 84±15 | 79±14 | 80±12 | 81±12 |
| PVC (cmH ₂ O) | GMID | 3±3,7 | 11±3,4 A | 11,2±3,4 A | 3,6±5,7 a | 1,5±5,4 | 0±5,1 | -1,1±4,3 | -1±4,8 |
| | GPRO | 1,8±4,5 | 11,3±7,2 A | 6,33±4,2 A | -3,0±4,4 b | -2,6±3,8 | -2,6±3,8 | -3,1±4,2 | -2,6±4,5 |
| TC (°C) | GMID | 39,1±0,5 | 39,4±0,3 | 38,2±0,4 | 37,9±0,5 A | 37,7±0,4 A | 37,5±0,3 A | 37,2±0,4 A | 36,9±0,5 A |
| | GPRO | 38,7±0,3 | 39,4±0,6 | 38,4±0,7 | 37,9±0,4 A | 37,7±0,4 A | 37,6±0,4 A | 37,4±0,6 A | 37,3±0,6 A |
| pH | GMID | 7,43±0,03 | 7,45±0,02 | 7,38±0,04 A | 7,41±0,01 | - | 7,42±0,01 | - | 7,41±0,02 |
| | GPRO | 7,42±0,08 | 7,42±0,04 | 7,40±0,03 A | 7,44±0,07 | - | 7,46±0,09 A | - | 7,43±0,09 |
| PaCO ₂ (mmHg) | GMID | 35,00±2,2 | 35,92±1,79 | 47,3±5,61 A | 50,10±1,49 A | - | 50,22±2,59 A | - | 50,73±2,56 A |
| | GPRO | 35,50±3,03 | 38,91±4,97 | 46,36±6,35 A | 48,53±4,28 A | - | 51,08±2,47 A | - | 54,95±4,81 A |
| PaO ₂ (mmHg) | GMID | 80,00±6,72 | 66,33±12,51 | 126±114,7 A | 256,43±133,34 A | - | 251,20±138,27 A | - | 267,35±120,89 A |
| | GPRO | 73,66±6,62 | 68,16±9,13 | 161,83±128,0 A | 300,00±74,90 A | - | 335,16±58,64 A | - | 344,33±55,07 A |
| BEecf (mEq/L) | GMID | -0,33±1,03 | 1,16±1,83 | 3,16±1,33 A | 7,33±1,21 A | - | 8,16±1,83 A | - | 7,83±1,94 A |
| | GPRO | -1,00±6,69 | 1,00±5,55 | 4,00±3,22 A | 6,83±4,35 A | - | 8,33±3,98 A | - | 9,50±3,73 A |
| HCO ₃ (mmol/L) | GMID | 23,18±0,78 | 24,48±1,54 | 27,83±1,34 A | 31,65±0,94 A | - | 32,21±1,70 A | - | 32,35±1,65 A |
| | GPRO | 23,15±5,22 | 2,88±5,03 | 28,35±3,12 A | 30,65±3,53 A | - | 32,15±3,18 A | - | 33,75±2,58 A |
| SaO ₂ (%) | GMID | 94,66±1,63 | 89,83±6,96 | 100,0±0 A | 100±0 A | - | 100±0 A | - | 100±0 A |
| | GPRO | 93,33±1,86 | 90,50±4,13 | 100±0 A | 100±0 A | - | 100±0 A | - | 100±0 A |

Letra A na linha indica valor diferente de M0, teste de Dunnet (p≤0,05). Letras minúsculas diferentes nas colunas, dentro de cada momento, indica valor diferente entre grupos, Teste t (p≤0,05). Momentos de avaliação: basal (M0); 5 minutos após a administração da detomidina (M1); 5 minutos após a indução anestésica (M2); 10 minutos após a realização da anestesia subaracnóidea (M3); imediatamente após a realização da osteotomia do membro pélvico direito (M4); 30 minutos após a realização da anestesia subaracnóidea (M5); imediatamente após a realização da osteotomia do membro pélvico esquerdo (M6); término da cirurgia/ anestesia (M7).

tida, a utilização de 0,5 mg.Kg⁻¹ de midazolam associado a 5 mg.Kg⁻¹ de cetamina IV no GMID, embora promovendo uma indução classificada como excelente em 100% dos animais, o escore de facilidade de intubação foi significativamente diferente do GPRO, pois após a indução manteve presente os reflexos laríngeos e de deglutição em 33,4% (2 de 6) dos animais, mesmo após a administração de lidocaína spray sobre a laringe, mas não impossibilitando a intubação orotraqueal ou requerendo doses suplementares, sendo apenas necessário um período mais prolongado para nova tentativa de intubação, da mesma forma como descrito por Jud et al. (2010).

A FC (Tabela 2) apresentou-se diminuída em todos os momentos após o basal em ambos os grupos. Andaluz (2003), ao utilizar doses indutoras similares ao presente estudo, demonstraram redução da FC após a indução anestésica com propofol, por outro lado Upton et al. (2009) descreveram elevação da FC de maneira dose dependente. Já a PAM apresentou valores maiores aos observados no momento basal apenas após a indução da anestesia em ambos os grupos.

Observou-se apneia de indução em 16,6% (1 de 6 animais) do GPRO, da mesma forma como descrito por Mohamadnia et al. (2008) na espécie ovina, e Reid et al. (1993) na espécie caprina, diferente do que foi descrito por Correia et al. (1996), que ao utilizarem a mesma dose do presente estudo administrada também ao longo de 60 segundos, não relataram apneia.

A cetamina e midazolam promoveram aumento da PAM, em relação ao momento basal. Este efeito pode ser observado de acordo com as doses de cetamina utilizadas, ou do uso de outros fármacos como coadjuvantes. Walsh et al. (2012) em seu estudo ao empregar 5,71 mg.Kg⁻¹ de cetamina associado ao diazepam 0,29 mg.Kg⁻¹ IV em ovinos não pré medicados, não observaram alterações significativas em relação à FC, assim como Prassinis et al. (2006) utilizando apenas cetamina como agente indutor, na dose de 10 mg.Kg⁻¹ IV em caprinos não pré medicados, não observaram alterações na FC e nem nas PAS, PAM e PAD. Ao compararmos o GMID, podemos observar valores médios de FC significativamente menores em relação ao GPRO no momento pós indução (Tabela 2). Ao correlacionarmos estes valores de FC com os de PAM, podemos inferir que os valores na FC no GMID pós indução, e até mesmo dos momentos até o final da avaliação, foram ao menos numericamente menores, em relação ao GPRO, porém com valores mais

elevados PAM, tentando desta forma manter o débito cardíaco constante.

A associação cetamina à um benzodiazepínico, apesar de ser um protocolo amplamente utilizado e até mesmo indicado para pacientes críticos por desencadear mínimos efeitos cardiorrespiratórios (Abrahamsen 2013), produziu elevação dos níveis de CO₂ no momento pós indução anestésica no GMID (Tabela 2), corroborando com os achados de Ismail et al. (2010) em ovinos anestesiados com 0,1 mg.Kg⁻¹ de xilazina, 0,25 mg.Kg⁻¹ de diazepam e 5 mg.Kg⁻¹ de cetamina IV, ao contrário de Walsh et al. (2012) que não relataram ocorrência de hiper-capnia. Ao analisarmos as alterações ácido-base dos animais de M2 a M7 (Tabela 2), podemos observar que houve elevação significativa dos níveis de PaCO₂, e dos valores de HCO₃ mantendo-se os valores de pH próximos à normalidade, embora os valores de pH em M2 tenham sido significativamente maiores quando comparados ao momento basal. Percebe-se que esta manutenção dos níveis de pH foram justamente pelo contrabalanço destas duas variáveis citadas. Os pulmões e os rins são os responsáveis pelo controle a médio e longo prazo através da ventilação e da filtração de íons respectivamente. A ventilação é capaz de alterar rapidamente as concentrações de CO₂, acidificando ou alcalinizando o plasma de acordo com a eliminação ou acúmulo de CO₂. O papel dos rins é reabsorver o bicarbonato reciclando as reservas deste tampão e eliminar os íons hidrogênio excedentes, pois o metabolismo gera grande quantidade de ácidos através do metabolismo proteico (Russel & Rousel 2007). A compensação renal frente à acidose respiratória observada em M2 talvez não tenha sido o promotor desta posterior alcalose, pois seus mecanismos de controle renal são mais tardios e lentos para o controle do pH. Embora os mecanismos fisiológicos pulmonar e renal de CO₂ e bicarbonato possam ter sido ativados, a elevação do excesso de base (BE), com acúmulo de bicarbonato (Tabela 2), podem ter sido resultados da alteração da filtração e clearance renal desencadeado pelos efeitos alfa adrenérgicos dos alfa-2 agonistas, com aumento para eliminação de íons cloro e acúmulo de íons bicarbonato, mas sem alterações para eliminação de íons hidrogênio, sendo este efeito poupador de bicarbonato inerente aos ruminantes decorrente do uso de alfa 2 adrenérgicos.

Presume-se que a hiper-capnia observada foi em decorrência do emprego dos fármacos indutores em produzir depressão respiratória, e associado ao agravamento pelo posicionamento dos animais em

decúbito dorsal, comprometendo ainda mais a mecânica ventilatória dos mesmos, devido a compressão diafragmática/pulmonar gerada pelas vísceras abdominais. A compressão diafragmática que ocorre pela distensão ruminal em virtude da redução da atividade ou atonia desse órgão, na maioria das vezes induzida pelos anestésicos gerais, reduz substancialmente a complacência pulmonar, principalmente quando os animais são posicionados em decúbito lateral ou dorsal. A consequência disso, é a redução da capacidade residual funcional e principalmente da reserva respiratória, aumentando a possibilidade de hipóxia, hipercapnia e também alterando as trocas gasosas (Galatos 2011). Com o transcorrer do tempo, não só a ventilação dos animais mostrou-se alterada pela hipercapnia, mas também pelos níveis de PaO_2 (Tabela 2), que mesmo significativamente maiores quando comparados ao momento basal, não foram incrementados o suficiente, visto que seus níveis deveriam ser próximo a 400 ou 500 mmHg, devendo ser 4 a 5 vezes a fração inspirada de oxigênio (Martins-Silva 2007). O bloqueio subaracnóideo foi considerado eficaz em 100% dos animais, de ambos os grupos, pois não houve elevação da pressão arterial dos animais frente ao estímulo doloroso, não requerendo suplementação analgésica durante o trans operatório.

As doses de propofol para manutenção anestésica em ovinos variam de 0,3 a 0,6 $\text{mg.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, dependendo se é administrado de forma isolada ou associado a outros fármacos (Galatos 2011). Os efeitos depressores do propofol refletiram-se na PAM, com redução de 18%, quando comparada ao momento basal, após início da infusão contínua, corroborando com os estudo de Andaluz et al. (2005), que ao utilizarem 0,4 $\text{mg.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ em ovinos observaram redução da PAM em torno de 25% 15 minutos após início da infusão contínua. Carrol et al. (1998) relataram redução significativa apenas na FC e PA no momento pós indução, mantendo-se reduzidas no máximo 23 e 25% quando comparadas ao basal, respectivamente, sendo que foi utilizada uma taxa de infusão contínua de 0,3 $\text{mg.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, durante 90 minutos. A manutenção da taxa de propofol na taxa de 0,25 $\text{mg.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ propiciou plano anestésico superficial e adequado, suficiente para manter animais inconsciente e imóveis. Presume-se que o efeito sinérgico das demais medicações e eficácia do bloqueio subaracnóideo propiciou o emprego de tal taxa.

Até o presente momento não há relatos do emprego isolado de midazolam para manutenção

anestésica em ruminantes. Nosso estudo foi embasado nos resultados de Stegmann & Bester (2001) que demonstraram que o emprego de 0,6 a 1,2 mg.Kg^{-1} de midazolam promove efeitos sedativos e até mesmo hipnóticos, dependendo da via em que é administrado. No presente estudo o midazolam foi empregado na taxa de 0,7 $\text{mg.Kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ IV, na tentativa de manter um plano anestésico superficial, em que os animais apresentaram rotação de globo ocular, adequado miorelaxamento, ausência de reflexo palpebral lateral com discreta presença de palpebral medial. Acredita-se então, que após a indução anestésica com associação de 0,5 mg.Kg^{-1} de midazolam associado com 5 mg.Kg^{-1} de cetamina IV, esta dose em infusão de midazolam foi suficiente para manter o plano anestésico constante. Na tabela 2 observa-se que após a instituição da infusão contínua de midazolam, os valores médios de FC mantiveram-se significativamente menores quando comparados basal, e sendo significativamente menores que os valores do GPRO. Dziki et al. (2011) não observaram alterações quanto à FC ou PA de cabras mantidas sob anestesia com isoflurano associado a infusão contínua de 0,9 $\text{mg.Kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ de midazolam IV, ao contrário dos achados de Jangra et al. (2008), em que cabras sedadas com 0,4 mg.Kg^{-1} de midazolam IV, apresentaram redução significativa tanto de FC e de PA. A recuperação anestésica em ambos os grupos foi considerada tranquila, livre de quaisquer intercorrências, sendo o tempo para extubação menor no GPRO, com tempo médio de 6,5+/-2,3 minutos, contra 9,1+/-3,4 minutos no GMID.

CONCLUSÃO

A utilização de propofol ou midazolam em ovinos, nas doses propostas, promovem plano anestésico superficial e adequado, e associado a anestesia subaracnóide são suficientes para a realização de procedimento cirúrgico, promovendo mínimas alterações cardiovasculares, porém com depressão respiratória significativa, requerendo avaliação cuidadosa em procedimentos prolongados, principalmente se mantidos em decúbito dorsal.

REFERÊNCIAS

- Abrahamsen E.J. Chemical restraint and injectable anesthesia of ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal*, 29:209-227, 2013.
- Abu-ahmed H. Sedative and hematobiochemical effects of midazolam and midazolam-ketamine combination in Baladi Goats. *Global Veterinaria*, 10:742-747, 2013.
- Andaluz A., Trasserras F. & Garcia F. Maternal and fetal effects of propofol anaesthesia in the pregnant ewe. *Veterinary Journal*, 170:77-83, 2005.

- Carrol G.L., Hooper N.R., Slater M.R., Hartsfield S.M. & Matthews N.S. Detomidine-butorphanol-propofol for carotid artery translocation and castration or ovariectomy in goats. *Veterinary Surgery*, 27:75-82, 1998.
- Celly C.S., McDonell W.N., Young S.S. & Black W.D. The comparative hypoxaemic of four α_2 adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 20:464-471, 1997.
- Correia D., Nolan A.M. & Reid J. Pharmacokinetics of propofol infusions, either alone or with ketamine, in sheep premedicated with acepromazine and papaveretum. *Research in Veterinary Science*, 60:213-217, 1996.
- Derossi R., Pagliosa R., Módolo T.C., Maciel F.B. & Macedo F.B. Thoracic epidural analgesia via the lumbosacral approach using multiport catheters with a low concentration of bupivacaine and morphine in sheep. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39:306-314, 2012.
- Dzikiti T.B., Stegmann G.F., Dzikiti L.N. & Hellebrekers L.J. Effects of midazolam on isoflurane minimum alveolar concentration in goats. *Small Ruminants Research*, 97:104-109, 2011.
- Galatos A.D. Anesthesia and Analgesia in Sheep and Goats. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 27:47-59, 2011.
- Ismail Z.B., Jawasreh K. & Al-Majali A. Effect of xylazine-ketamine-diazepam anesthesia on certain clinical and arterial blood gas parameters in sheep and goats. *Comparative Clinical Pathology*, 19:11-14, 2010.
- Jangra S.K., Chawla S.K., Peshin P.K., Tayal R., Singh J. & Behl S.M. Cardiopulmonary effects of midazolam in goats. *Indian Journal of Veterinary Surgery*, 29:20-24, 2008.
- Kumari V.R., Mandan A.K., Das A.K. & Jadon N.S. Total intravenous anaesthesia (TIVA) with propofol in sheep: A clinical and haemato-biochemical study. *Indian Journal of Veterinary Surgery*, 34:32-34, 2013.
- Lizarraga I. & Chambers J.P. Use of analgesic drugs for pain management in sheep. *New Zealand Veterinary Journal*, 60:87-94, 2012.
- Martins-Silva J. Aspectos bioquímicos e clínicos da insuficiência respiratória. *Actas Bioquímicas.*, 8:109-123, 2007.
- Mohammadnia A.R., Saberlin L., Shahrokhi M., Homayoun R., Shahbazkia H.R. & Mahmood A. Evaluation of food withholding time on propofol total intravenous anesthesia in sheep. *Iranian Journal of Veterinary Surgery*. 3:61-69, 2008.
- Prassinis N.N., Galatos A.D. & Raptopoulos D. A comparison of propofol, thiopental or ketamine as induction agents in goats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32:289-296, 2005.
- Reid J., Nolan A.M. & Welsh E. Propofol as an induction agent in the goat: a pharmacokinetic study. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 16:488-493, 1993.
- Russel K.E. & Roussel A.J. Evaluation of the ruminant serum chemistry profile. *Veterinary Clinics Food Animal*, 23:403-426, 2007.
- Stegmann G.F. & Bester L. Sedative-hypnotic effects of midazolam in goats after intravenous and intramuscular administration. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 28:49-55, 2001.
- Trabach T.C., Barros R.J.S., Mendes V.R.A., Drago M.A., Freitas P.M.C. & Lucas F.A. Avaliação clínica do cloridrato de detomidina em ovinos. *Pubvet*, 5:2011.
- Upton R.N., Martinez A.M. & Grant C. Comparison of the sedative properties of CNS 7056, midazolam and propofol in sheep. *British Journal of Anaesthesia*, 103:848-857, 2009.
- Walsh V.P., Giseg M., Singh P.M., Mitchinson S.L. & Chambers J.P. A comparison of two different ketamine and diazepam combinations with an alphaxalone and medetomidine combination for induction of anaesthesia in sheep. *New Zealand Veterinary Journal*, 60:136-141, 2012.