

ANA FILIPA FERNANDES MARCOS

**ESTUDO COMPARATIVO DE HYPNORM®-
MIDAZOLAM-BUPRENORFINA E
MEDETOMIDINA-KETAMINA-BUPRENORFINA
EM ANESTESIA DE *Oryctolagus cuniculus***

Orientadora: Professora Doutora Sónia Patrícia Seabra Campos

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária**

Lisboa

2019

ANA FILIPA FERNANDES MARCOS

**ESTUDO COMPARATIVO DE HYPNORM®-
MIDAZOLAM-BUPRENORFINA E
MEDETOMIDINA-KETAMINA-BUPRENORFINA
EM ANESTESIA DE *Oryctolagus cuniculus***

Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, com o despacho reitoral nº 91/2019, no dia 19 de março de 2019, com a seguinte composição de júri

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor Lénio Ribeiro

Orientadora: Professora Doutora Sónia Patrícia Seabra Campos

Co-Orientador: Professor Rui Filipe Galinho Patrício

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2019

Agradecimentos:

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias dirigida pela excelentíssima Professora Doutora Laurentina Pedroso, pela possibilidade de realização desta dissertação de Mestrado.

À Professora Doutora Sónia Campos por ter aceite ser minha orientadora, ao Professor Rui Patrício por ter aceite ser meu co-orientador e à Professora Inês Viegas pela ajuda excecional. A concretização desta dissertação só foi possível graças a todo o apoio, dedicação e exigência. São médicos veterinários que admiro muito, tanto a nível profissional como pessoal, pois para além de serem excelentes profissionais, são incríveis seres humanos.

Ao diretor clínico e médico veterinário Alasdair Moore por ter permitido a realização do meu estágio curricular no grupo *Bath Vet Group* e a toda a excelente equipa profissional que integra o mesmo. Todos contribuíram para a minha aprendizagem, tanto a nível profissional como pessoal. Guardo todos os momentos passados com esta grande equipa no meu coração, recordando com saudade os mesmos.

Um especial agradecimento à Doutora Hannah Bose por ter aceite ser minha orientadora externa, mas também à Doutora Catarina Leitão, por todo o apoio, carinho e paciência que tiveram para comigo ao longo dos meus 6 meses de estágio.

Aos amigos de infância e a todos os amigos que permanecem até hoje, por todo o apoio e força que me providenciaram ao longo deste árduo percurso, mesmo que implicasse a minha ausência em momentos especiais das suas vidas. Ao grupo de amigos de curso que se formou ao longo desta jornada, agradeço por todos os momentos de riso, choro, desespero, festa, estudo. Cada um de vocês terá sempre um lugar especial no meu coração.

Um especial agradecimento à minha ex-companheira de casa, amiga e confidente, Vanessa Pais. Foste um dos pilares que me deu força ao longo desta jornada, com quem partilhei momentos fantásticos, bem como momentos menos bons, e que permitiram construir uma amizade forte e genuína. Sei que poderei sempre contar contigo e quero que saibas que é recíproco. Ao meu namorado Renato Carvalho, por todo o amor, apoio e força, que tem sido fulcral nesta última etapa do meu percurso académico.

Por último e não menos importante, um ENORME OBRIGADO à MELHOR FAMÍLIA DO MUNDO, por continuarem a contribuir para o meu crescimento pessoal e profissional. Obrigada por todo o apoio e amor incondicional que me providenciaram e que contribuiu para a realização deste sonho. A minha vitória também é a vossa vitória. Amo-vos do fundo do meu coração. Família hoje e sempre!

Resumo:

Atualmente, a anestesia de coelhos de estimação continua a ser percecionada, tanto por médicos veterinários como pelos tutores, como um procedimento de alto risco, dado que esta espécie apresenta um risco anestésico dez vezes superior comparativamente aos pequenos animais. A segurança anestésica pode ser aperfeiçoada através do reconhecimento dos fatores de risco anestésico, da aplicação das respetivas medidas de prevenção e do melhoramento das metodologias de monitorização intra-operatória.

Este estudo teve como objetivo a comparação dos efeitos clínicos em coelhos de estimação submetidos a dois protocolos anestésicos distintos, que em última instância, permitiu avaliar qual destes providencia maior segurança intra-operatória. A população estudada foi composta por 18 coelhos saudáveis, de diferentes raças e idades, com peso compreendido entre 0,720 e os 2,120 kg, que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos, com recurso a 2 protocolos anestésicos de rotina. O Protocolo 1 consistiu na combinação anestésica de Medetomidina-Ketamina-Buprenorfina administrada por via SC e nas doses 0,18 mg/kg, 11 mg/kg e 0,02 mg/kg, respetivamente. O Protocolo 2 consistiu na pré-medicação com 0,15 ml/kg IM de Hypnorm®, indução anestésica com 0,2 mg/kg IV de Midazolam e reversão anestésica parcial e analgesia pós-cirúrgica com 0,05 mg/kg IV de Buprenorfina. Em ambos os protocolos foi utilizado o Isoflurano como anestésico volátil para manutenção anestésica. Os parâmetros avaliados foram a frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), saturação de hemoglobina periférica em oxigénio (SPO₂) e temperatura retal (TEMP), sendo que os registos das variáveis iniciaram-se antes da administração dos fármacos e a cada 5 minutos, desde a indução anestésica até ao momento pós-anestésico de recuperação do reflexo de postura, incluindo um último registo 30 minutos após o momento de reversão anestésica. Observou-se a redução da média da FC nos 2 protocolos anestésicos, com maior estabilidade no Protocolo 1. Ocorreu um decréscimo da média da FR em ambos os protocolos, sendo mais acentuado no Protocolo 2. Relativamente à variável TEMP, observou-se um decréscimo gradual da sua média nos 2 protocolos utilizados. As médias de SPO₂ mantiveram-se dentro do intervalo de normalidade para ambos os protocolos anestésicos, durante o tempo de análise considerado.

Conclui-se que a combinação de Medetomidina-Ketamina-Buprenorfina apresenta uma maior estabilidade anestésica, reduzido período de recuperação anestésica e um rápido retorno dos parâmetros cardiorrespiratórios aos seus valores fisiológicos.

Palavras-chave: *Oryctolagus cuniculus*, anestesia, monitorização intra-operatória

Abstract:

Nowadays, anesthesia in rabbits continues to be perceived by both veterinarians and tutors as a high-risk procedure, since this species presents a tenfold anesthetic risk compared to small animals. Anesthetic safety can be improved through the recognition of anesthetic risk factors, the application of the respective preventive measures and the improvement of intraoperative monitoring methodologies.

The aim of this study was to compare the clinical effects in rabbits submitted to two different anesthetic protocols, which ultimately allowed to evaluate which of these provides a greater intraoperative safety. The studied population consisted of 18 healthy rabbits of different races and ages, weighing between 0,720 and 2,120 kg, who underwent elective surgical procedures using 2 routine anesthetic protocols. Protocol 1 consisted of an anesthetic combination of Medetomidine-Ketamine-Buprenorphine administered SC and at doses 0,18 mg/kg, 11 mg/kg and 0,02 mg/kg, respectively. Protocol 2 consisted of premedication with 0,15 ml/kg IM of Hypnorm®, anesthetic induction with 0,2 mg/kg IV of Midazolam and partial anesthetic reversal and post-surgical analgesia with 0,05 mg/kg IV of Buprenorphine. In both protocols was used Isoflurane as a volatile anesthetic for anesthetic maintenance. The parameters evaluated were heart rate (HR), respiratory rate (RR), peripheral oxygen hemoglobin saturation (SPO₂) and rectal temperature (RT). The records of the variables were initiated before drug administration and every 5 minutes, from the moment of anesthetic induction until the post-anesthetic moment of posture reflex recovery, including one last record 30 minutes after the moment of anesthesia reversal. There was a reduction of the average of HR in both anesthetic protocols, with a higher stability in Protocol 1. There was a reduction of the mean of RR in both protocols, being more accentuated in Protocol 2. Regarding the variable RT, was observed a gradual decrease of the average of RT for both protocols. The means of SPO₂ remained within the normal range for both anesthetic protocols during the considered analysis time.

In conclusion, the combination of Medetomidine-Ketamine-Buprenorphine presents a higher anesthetic stability, reduced anesthetic recovery time and a rapid return of the cardiorespiratory parameters to their physiological values.

Keywords: *Oryctolagus cuniculus*, anesthesia, intraoperative monitoring

Abreviaturas, Siglas e Símbolos:

AINE: Anti-inflamatório não esteroide

ASA: *American Society of Anesthesiologists*

bpm: batimentos por minuto

Cº: celsius

CAM: Concentração alveolar mínima

ECG: Electrocardiografia

FC: Frequência Cardíaca

FR: Frequência Respiratória

G: Gauge

GABA: Ácido gama-aminobutírico (do inglês, *Gamma-AminoButyric Acid*)

h: hora

IM: Intramuscular

IV: Intravenoso

Kg: Kilograma

mg: miligrama

ml: mililitros

mm: milímetro

NMDA: N-Metil-D-Aspartato

PO: administração oral (do latim, *per os*)

®: marca registada

RM: Ressonância Magnética

rpm: respirações por minuto

SC: Subcutâneo

SNC: Sistema Nervoso Central

SPO₂: Saturação de hemoglobina periférica em oxigénio

TC: Tomografia Computorizada

TEMP: Temperatura retal

TLC: carinho, amor e cuidado (do inglês, *tender, love, care*)

µg: micrograma

%: percentagem

mg/kg/h: miligramas por quilograma por hora

ml/kg/h: mililitros por quilograma por hora

Índice

Agradecimentos:	i
Resumo:	ii
Abstract:	iii
Abreviaturas, Siglas e Símbolos:	iv
Índice	v
Índice de Gráficos:	vii
Índice de Figuras:	viii
Índice de Tabelas:	ix
I. DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR	11
- Casuística observada durante o estágio	11
II. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO	14
1. Introdução	14
1.1. Biologia.....	14
1.2. Parâmetros fisiológicos gerais	15
1.3. Avaliação pré-anestésica.....	15
1.4. Anestesia em Coelhos	16
1.4.1. Cuidados pré-anestésicos.....	19
1.4.2. Pré-medicação	20
1.4.3. Agentes anestésicos e analgésicos	20
1.4.3.1. Benzodiazepinas	21
1.4.3.2. Agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos	22
1.4.3.3. Atipamezol (Antisedan®)	23
1.4.3.4. Analgesia	24
1.4.3.4.1. Opióides	24
1.4.3.4.2. Butirofenonas	27
1.4.3.4.3. Hypnorm® (Combinação de fentanil com fluanisona)	28

1.4.3.5.	Agente de indução anestésica - Ketamina.....	28
1.4.3.6.	Anestésicos voláteis	29
1.4.3.6.1.	Isoflurano	31
1.4.4.	Equipamento Anestésico	32
1.4.5.	Intubação endotraqueal.....	33
1.4.5.1.	Intubação “cega”	35
1.4.5.2.	Intubação com visualização direta da laringe	36
2.	Objetivos	37
3.	Materiais e Métodos	37
3.1.	População de estudo.....	37
3.1.1.	Critérios de inclusão	38
3.1.2.	Critérios de não inclusão e exclusão:	38
3.2.	Preparação do animal e Anestesia:	39
3.3.	Protocolos Anestésicos:	41
3.4.	Monitorização Anestésica:.....	43
3.5.	Análise estatística	44
4.	Resultados	44
4.1.	Descrição da amostra estudada	44
4.2.	Análise Estatística Descritiva	45
4.3.	Análise Estatística Inferencial.....	49
4.3.1.	Teste-t	55
5.	Discussão	58
6.	Conclusão	68
7.	Referências Bibliográficas	69
8.	Apêndices	I

Índice de Gráficos:

Gráfico 1 - Distribuição dos 3 grupos de animais domésticos observados durante o estágio curricular, sendo que foram considerados os animais que compareceram no Hospital Veterinário Rosemary Lodge mais do que uma vez.....	12
Gráfico 2 - Distribuição dos casos observados durante o estágio curricular, consoante os 3 setores do Hospital Veterinário Rosemary Lodge.....	13
Gráfico 3 - Distribuição dos casos observados durante o estágio curricular pelas diversas áreas de especialidade da Medicina Veterinária, sendo que foram considerados os casos que estiveram em mais do que uma especialidade.....	13
Gráfico 4 - Média de FC ao longo dos momentos anestésicos referente ao Protocolo 1.	49
Gráfico 5 - Média de FR ao longo dos momentos anestésicos referente ao Protocolo 1.	50
Gráfico 6 - Média de TEMP ao longo dos momentos anestésicos referente ao Protocolo 1. .	51
Gráfico 7 – Média de FC ao longo dos momentos anestésicos referente ao Protocolo 2.....	53
Gráfico 8 - Média de FR ao longo dos momentos anestésicos referente ao Protocolo 2.	53
Gráfico 9 - Média de TEMP ao longo dos momentos anestésicos referente ao Protocolo 2. .	54

Índice de Figuras:

Figura 1 – Ilustração da anatomia dentária do <i>Oryctolagus cuniculus</i> . Adaptado de Varga, (2014b).	14
Figura 2 – Circuitos anestésicos mais frequentemente utilizados em coelhos domésticos. (A) Sistema <i>Ayre's T-piece</i> . (B) Sistema <i>Bain</i> modificado. Adaptado de Longley, (2008a).	32
Figura 3 – Ilustração esquemática do trato respiratório superior do coelho (seção sagital da cabeça). Na posição normal de flexão do pescoço, o ar que entra pelas narinas passa através da laringe até à traqueia. Quando se pretende realizar a intubação endotraqueal, é necessária a hiperextensão do pescoço do coelho para que a orofaringe esteja perfeitamente alinhada com a laringe, permitindo a colocação do tubo endotraqueal. Adaptado de Longley, (2008).	33
Figura 4 - Equipamento para intubação de coelhos. (A) Anestésico local para pulverização, laringoscópio e tubos endotraqueais sem cuff. (B) Intubação “cega”, sem visualização laríngea. (C) Intubação com visualização direta, com o auxílio de um otoscópio. Adaptado de Flecknell, (1998a); Longley, (2008); Grint, (2013).	34
Figura 5 – Máscaras faciais de vários tamanhos. Adaptado de Longley, (2008).	36
Figura 6 – Alojamento adequado, com disposição de verduras frescas, feno e água <i>ad libitum</i> . Foto da autoria da própria.	39
Figura 7 – Alojamento em gaiolas com dimensões adequadas, em ambiente calmo, com disposição de verduras e substrato adequado. Adaptado de Walter, (2014).	39
Figura 8 – Máscara facial adequadamente acoplada à face do paciente, bem como ao sistema anestésico <i>Ayre's T-piece</i> para administração inicial de oxigénio. Foto da autoria da própria.	40
Figure 9 – Diagrama explicativo da combinação farmacológica referente ao Protocolo 1.	42
Figure 10 – Diagrama explicativo da combinação farmacológica referente ao Protocolo 2.	42

Índice de Tabelas:

Tabela 1 – Fatores de risco anestésico em coelhos e as suas respetivas medidas preventivas. Adaptado de Varga, (2014a).....	17
Tabela 2 - Sistema de classificação de risco anestésico, segundo a <i>American Society of Anesthesiologists</i> (ASA). Adaptado de Grint, (2013).	18
Tabela 3 - Concentração Alveolar Mínima (CAM, em %) dos anestésicos Halotano, Isoflurano e Sevoflurano em várias espécies animais. Adaptado de Ludders, (1999); Flecknell, (2009).	30
Tabela 4 – Descrição dos momentos anestésicos considerados no presente estudo.....	43
Tabela 5 – Estatística Descritiva referente à variável frequência cardíaca (FC), para a amostra submetida ao Protocolo 1 (n=13).	45
Tabela 6 – Estatística Descritiva referente à variável frequência respiratória (FR), para a amostra submetida ao Protocolo 1 (n=13).....	45
Tabela 7 – Estatística Descritiva referente à variável temperatura retal (TEMP), para a amostra submetida ao Protocolo 1 (n=13).	46
Tabela 8 – Estatística Descritiva referente à variável saturação de hemoglobina periférica em oxigénio (SPO ₂), para a amostra submetida ao Protocolo 1 (n=13)	46
Tabela 9 – Estatística Descritiva referente à variável frequência cardíaca (FC), para a amostra submetida ao Protocolo 2 (n=5).	47
Tabela 10 – Estatística Descritiva referente à variável frequência respiratória (FR), para a amostra submetida ao Protocolo 2 (n=5).....	47
Tabela 11 – Estatística Descritiva referente à variável temperatura retal (TEMP), para a amostra submetida ao Protocolo 2 (n=5).	48
Tabela 12 – Estatística Descritiva referente à variável saturação de hemoglobina periférica em oxigénio (SPO ₂), para a amostra submetida ao Protocolo 2 (n=5).....	48
Tabela 13 – Comparação dos pares de momentos anestésicos, relativamente à variável FC na amostra submetida ao Protocolo 1. A “Diferença média” é expressa em (média da diferença ± desvio padrão). A significância considerada é $p < 0,05$	50

Tabela 14 - Comparação dos pares de momentos anestésicos, relativamente à variável FR na amostra submetida ao Protocolo 1. A “Diferença média” é expressa em (média da diferença $\pm$ desvio padrão). A significância considerada é $p < 0,05$	51
Tabela 15 - Comparação dos pares de momentos anestésicos, relativamente à variável TEMP na amostra submetida ao Protocolo 1. A “Diferença média” é expressa em (média da diferença $\pm$ desvio padrão). A significância considerada é $p < 0,05$	52
Tabela 16 - Comparação dos pares de momentos anestésicos, relativamente à variável FR na amostra submetida ao Protocolo 2. A “Diferença média” é expressa em (média da diferença $\pm$ desvio padrão). A significância considerada é $p < 0,05$	54
Tabela 17 - Comparação dos pares de momentos anestésicos, relativamente à variável TEMP na amostra submetida ao Protocolo 2. A “Diferença média” é expressa em (média da diferença $\pm$ desvio padrão). A significância considerada é $p < 0,05$	55
Tabela 18 – Resultados do Teste-t para a comparação de médias de amostras independentes no momento pré-anestésico (T0).	56
Tabela 19 – Resultados do Teste-t para a comparação de médias de amostras independentes no momento de indução anestésica (T1).	56
Tabela 20 – Resultados do Teste-t para a comparação de médias de amostras independentes no momento anestésico referente aos 15 minutos após o início da manutenção anestésica (T5).	57
Tabela 21 – Resultados do Teste-t para a comparação de médias de amostras independentes no momento da extubação / remoção da máscara facial (T7).	57
Tabela 22 – Resultados do Teste-t para a comparação de médias de amostras independentes no momento referente aos 30 minutos após o fim da anestesia (T9).	58
Tabela 23 - Formulário de produtos anestésicos e analgésicos. Adaptado de Ramsey, (2011); Varga, (2014a).	I

I. DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR

- Casuística observada durante o estágio

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária foi realizado na empresa Bath Vet Group, maioritariamente na instituição *Rosemary Lodge Veterinary Hospital*, situado na cidade de Bath em Inglaterra. Este teve a duração de 6 meses com início a 2 de Outubro de 2017 e finalização a 2 de Abril de 2018, sendo que abrangeu diversas áreas da Medicina Veterinária de pequenos animais, como medicina interna, cirurgia, medicina e cirurgia aplicada a animais exóticos, odontologia, oncologia, cardiologia, neurologia, dermatologia, medicina felina, entre outras.

O horário proposto consistia em turnos de 9 horas por dia durante 5 dias úteis, sendo que no decorrer do período de estágio variou entre 45 a 50 horas semanais. Durante o estágio curricular foi permitido, sob supervisão de um médico veterinário ou enfermeiro veterinário, participar em todas as atividades desenvolvidas na prática clínica, viabilizando a aplicação de conhecimentos adquiridos ao longo do curso, bem como, a aquisição de novos conhecimentos e competências. Adicionalmente, foi dada autonomia a aluna para decidir quais as suas áreas de maior interesse e o tempo que iria dedicar a cada uma delas.

Durante o estágio, a área de anestesiologia em animais exóticos, mais especificamente em coelhos de estimação, revelou ser uma área de particular interesse para aluna, tendo impulsionado a escolha do tema da dissertação.

Na área de medicina interna e cirurgia aplicada a animais exóticos foi possível auxiliar o médico veterinário durante as consultas, debater sobre as diferentes abordagens clínicas, participar na realização da anamnese, exame físico e na realização de exames complementares de diagnóstico (exame radiográfico, ecografia, Tomografia Computorizada [TC]), auxiliar durante procedimentos odontológicos, preparar a sala cirúrgica, bem como o paciente para cirurgia, atuar como anestesista, circulante ou assistente do cirurgião, auxiliar as enfermeiras veterinárias na recuperação do paciente e posteriores cuidados pós-cirúrgicos.

Nas consultas que abrangeram as áreas previamente mencionadas, foi exercida a função de assistente do médico veterinário, o que permitiu a observação das diversas abordagens clínicas exercidas pelos diferentes médicos veterinários, bem como, a sua abordagem e contato com os diferentes tutores. Após cada consulta, foi possível debater sobre as diferentes abordagens clínicas referentes a cada caso.

No internamento, foi possível a realização de exames físicos completos, contenção dos pacientes, limpeza e desinfecção de feridas, assim como colocação de pensos, punção venosa para recolha de amostras sanguíneas e colocação de cateteres intravenosos, preparação de sistemas de fluidoterapia, bem como o cálculo das taxas de fluidoterapia, alimentação e medicação dos pacientes, TLC (*tender, love and care*), medição da pressão arterial, auxílio na realização de exames complementares de diagnóstico (exame radiográfico, ecografia, TC, Ressonância Magnética (RM), exame endoscópico), realização de testes diagnósticos como hemograma, análises bioquímicas, *snap* tests, urianálise, avaliação citológica e preparação de amostras para envio para laboratórios especializados. Além disso e sempre que a aluna se encontrava no internamento, foi possível debater os casos clínicos com o médico veterinário responsável.

Por último, em cirurgia foi possível efetuar a função de circulante, anestesista, ajudante do cirurgião ou mesmo cirurgiã em pequenas cirurgias (castrações de gatos) e intervir na recuperação dos mesmos pacientes após a cirurgia. Foi permitido o acompanhamento pré-cirúrgico, cirúrgico e pós-cirúrgico de cada animal, com realização da avaliação pré-anestésica, protocolo anestésico e a sua consequente monitorização. Além disso, a aluna também efetuou a preparação da sala cirúrgica e da sala de preparação do paciente, bem como, a preparação do paciente, que incluiu a colocação de cateteres intravenosos e de tubos endotraqueais.

No decorrer do estágio foram observados cerca de 1100 pacientes, sendo que a espécie canina foi a mais predominante, seguida da felina e dos animais exóticos, como pode ser analisado no **Gráfico 1**.

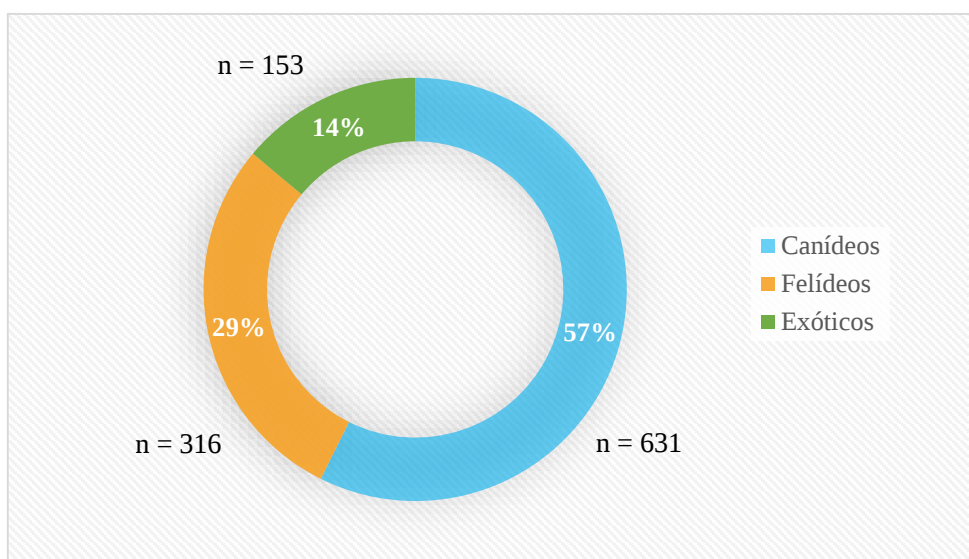


Gráfico 1 - Distribuição dos 3 grupos de animais domésticos observados durante o estágio curricular, sendo que foram considerados os animais que compareceram no Hospital Veterinário Rosemary Lodge mais do que uma vez.

No **Gráfico 2**, pode-se verificar a distribuição dos casos analisados durante o estágio curricular, após a sua divisão em três setores: consultas, internamento e cirurgia.

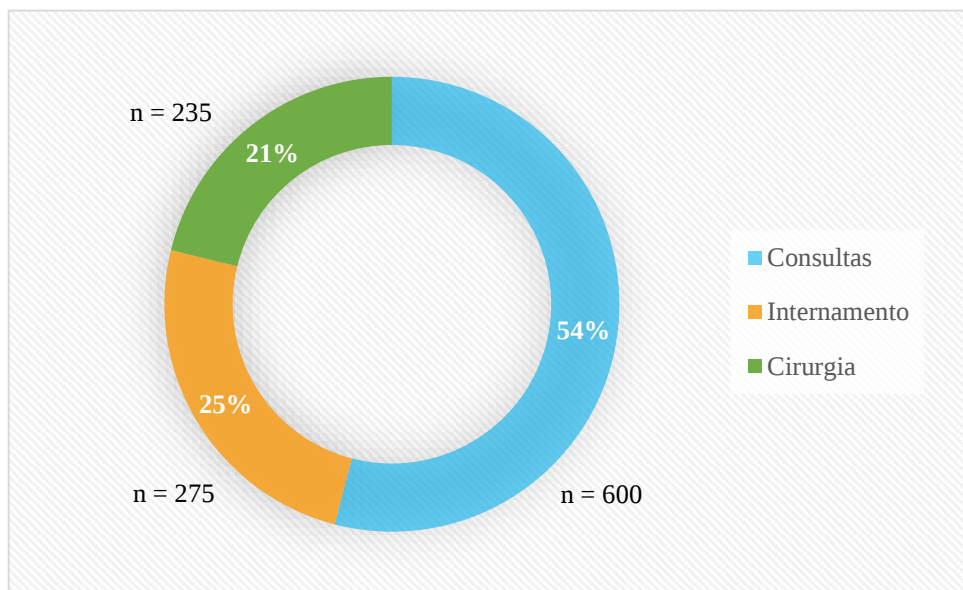


Gráfico 2 - Distribuição dos casos observados durante o estágio curricular, consoante os 3 setores do Hospital Veterinário Rosemary Lodge.

A distribuição dos casos observados no decorrer do estágio curricular pelas diversas áreas de especialidade da Medicina Veterinária, pode ser contemplada no **Gráfico 3**.

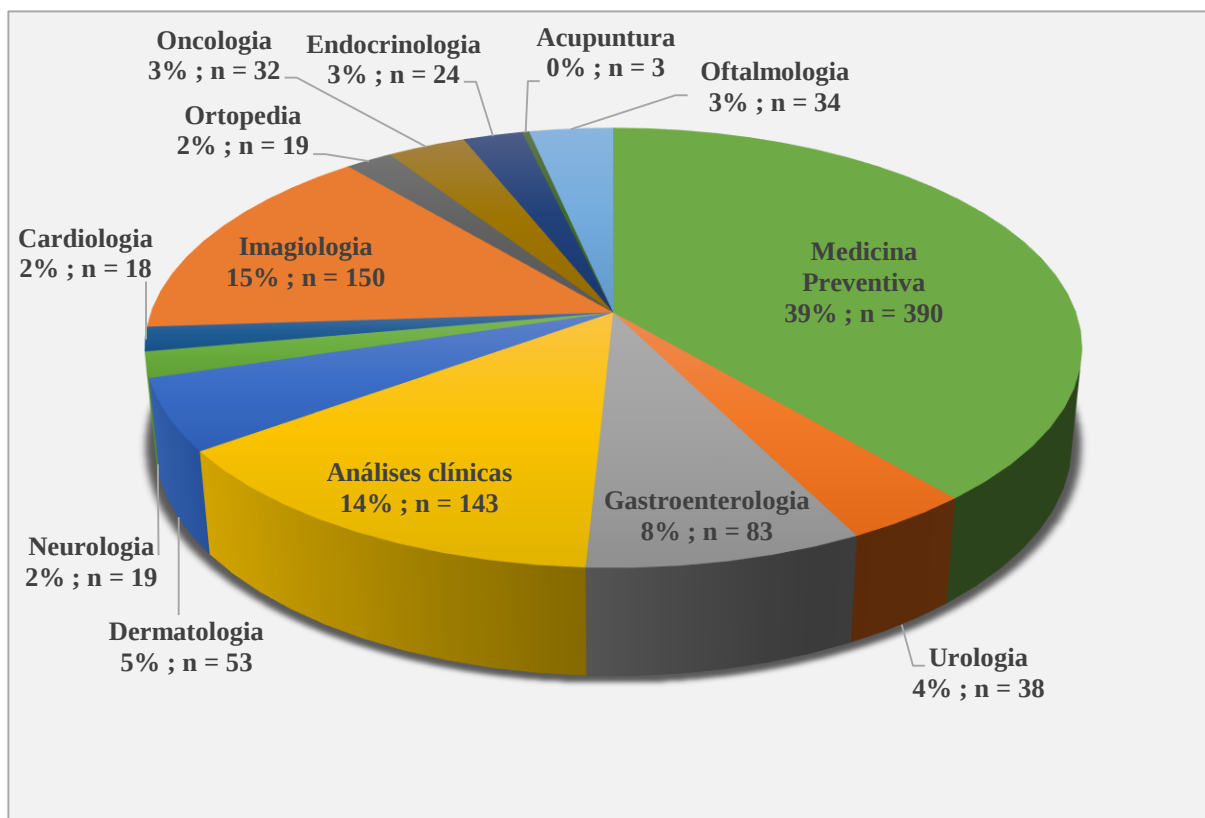


Gráfico 3 - Distribuição dos casos observados durante o estágio curricular pelas diversas áreas de especialidade da Medicina Veterinária, sendo que foram considerados os casos que estiveram em mais do que uma especialidade.

II. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

1. Introdução

Na atualidade, a área de anestesiologia em Medicina Veterinária permanece em constante desenvolvimento e investigação, de modo a aperfeiçoar as metodologias pré-existentes, tendo como objetivo a aplicação de técnicas mais seguras, que permitam recuperações anestésicas mais rápidas e com baixa incidência de efeitos colaterais adversos (Smith *et al.*, 1999).

O *Oryctolagus cuniculus* (coelho europeu) é considerada a terceira espécie animal mais utilizada em estudos no âmbito da anestesia veterinária, que consequentemente permitem a sua aplicação direta ou noutras espécies (Brodbelt, 2009).

1.1. Biologia

Relativamente à sua taxonomia, os coelhos pertencem à ordem *Lagomorpha*, que se caracteriza pela presença de um segundo par de incisivos superiores ou “*peg teeth*” (**Figura 1**), situados atrás dos incisivos primários, e de tamanho inferior (Varga, 2014). Esta ordem divide-se fundamentalmente em dois géneros principais, *Oryctolagus* e *Sylvillagus*. A espécie mais comum é a *Oryctolagus cuniculus* ou coelho europeu (Carneiro *et al.*, 2011).

O coelho doméstico é descendente do *Oryctolagus cuniculus*, nativo da Península Ibérica, e que posteriormente se disseminou por outras regiões do Mediterrâneo (Fox, 1974).

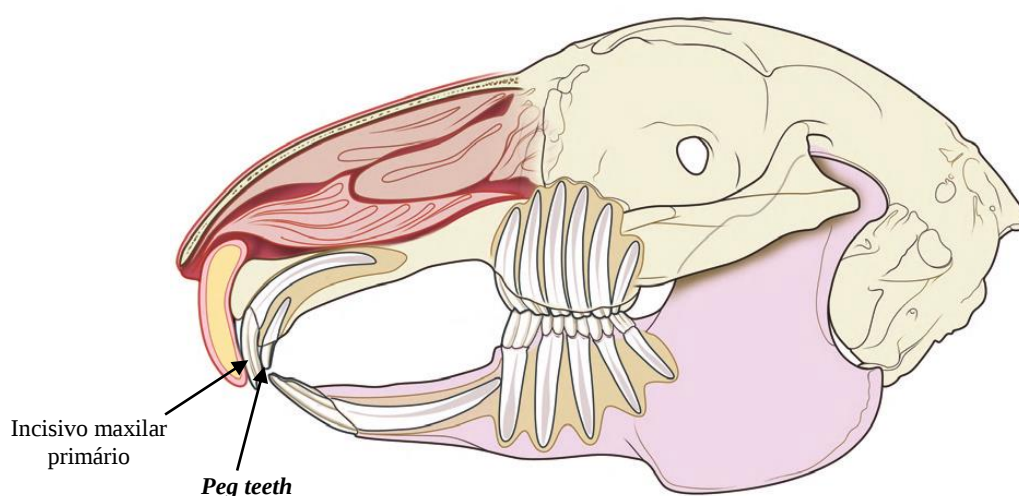


Figura 1 – Ilustração da anatomia dentária do *Oryctolagus cuniculus*. Adaptado de Varga, 2014b.

1.2. Parâmetros fisiológicos gerais

A esperança média de vida de um coelho de estimação varia entre cinco a dez anos, sendo que alguns exemplares podem atingir os 12 anos de idade (Meredith, 2014).

Os coelhos são *obligate nasal breathers*, ou seja, precisam de respirar obrigatoriamente pelo nariz, devido à anatomia da nasofaringe e da laringe, e à localização dorsal da epiglote relativamente ao palato mole. Consequentemente, a intubação endotraqueal torna-se difícil de executar devido ao tamanho reduzido da glote, ao comprimento da língua, pelo fato da orofaringe ser estreita, e pela presença de reflexo laríngeo. As suas narinas movem-se 20 – 120 vezes por minuto, dependendo do grau de excitação do animal (Meredith, 2014).

A sua frequência respiratória varia entre 30 a 60 respirações por minuto (rpm) (O'Malley, 2005). Dado que a cavidade torácica é mais pequena, comparativamente à cavidade abdominal, a respiração dos coelhos é essencialmente diafragmática (Meredith, 2014).

O coração localiza-se entre a terceira e a sexta costelas e a sua frequência cardíaca varia entre 150 a 300 batimentos por minuto (bpm) (Meredith, 2014).

A temperatura corporal normal de um coelho varia entre os 38,5° celsius (C) e os 40°C. Dado que, os coelhos são animais sensíveis às variações de temperatura externa, sendo especialmente afetados pelo calor, devem idealmente permanecer num local mais fresco com temperaturas entre os 15°C e 21°C (O'Malley, 2005).

1.3. Avaliação pré-anestésica

A realização de um exame clínico pré-anestésico é essencial, uma vez que permite aferir o estado de saúde geral do coelho, possibilitando um diagnóstico precoce de doenças pré-existent. A frequência cardíaca, frequência e padrão respiratório, presença de motilidade gastrointestinal, estado de hidratação e peso do animal são alguns dos parâmetros físicos que devem estar incluídos no exame físico pré-anestésico (Varga, 2014a).

Antes de se iniciar o exame físico, é fundamental a observação do animal à distância, para que seja possível avaliar o seu comportamento e frequência respiratória em repouso. O stress associado à manipulação, aquando do exame físico, altera os valores normais de frequência cardíaca e respiratória do animal (Flecknell, 2003).

O exame físico deve contemplar a observação da cavidade oral, palpação da região dorsal, pélvica e abdominal, que permitem aferir sobre a condição corporal do animal, o tamanho dos órgãos abdominais, além de permitirem a deteção precoce de possíveis anomalias,

como a presença de massas. De igual modo, é fundamental a realização da auscultação torácica, para determinação da frequência cardíaca e respiratória, bem como a deteção de sons cardíacos e/ou respiratórios anómalos, e da auscultação abdominal que permite aferir sobre a motilidade gastrointestinal (Flecknell, 2003).

A observação da coloração, brilho e humidade das mucosas, do tempo de repleção capilar, do grau de afundamento do globo ocular, opacidade da córnea e do tempo de reposição da prega de pele, permitem aferir sobre o estado de hidratação do coelho (Flecknell, 2003).

Considerando que os coelhos são animais estóicos, no sentido em que não expressam sintomatologia clínica evidente quando acometidos por uma doença, é importante a realização de um perfil analítico pré-anestésico e exame radiográfico, como complementos ao exame físico (Varga, 2014a).

A desidratação e as desordens eletrolíticas devem ser identificadas antes da administração de fármacos anestésicos, nomeadamente de agentes anestésicos injetáveis, já que podem advir efeitos adversos no sistema circulatório (Longley, 2008b).

1.4. Anestesia em Coelhos

A anestesia em coelhos continua a ser percecionada, tanto por médicos veterinários como pelos tutores, como um procedimento de alto risco, dado que esta espécie apresenta um risco anestésico dez vezes superior comparativamente aos pequenos animais. Todavia, os recentes desenvolvimentos no âmbito da anestesia veterinária estão a contribuir para a desmistificação deste paradigma. Frequentemente, o agente anestésico é responsabilizado por quaisquer efeitos adversos que ocorram durante a anestesia, apesar da segurança inerente à maioria dos novos compostos anestésicos. No entanto e especialmente em coelhos, existem outros fatores que podem afetar o risco anestésico, nomeadamente, o *stress* associado à manipulação ou permanência num local com estímulos sonoros e/ou visuais novos/diferentes, hipóxia e a presença de condições médicas/doenças pré-existent. O risco anestésico torna-se mais elevado, se mais do que um dos fatores previamente mencionados forem evidenciados pelo animal. A segurança anestésica pode ser aperfeiçoada através do reconhecimento dos fatores de risco anestésico e da aplicação das respetivas medidas de prevenção (Varga, 2014a).

A **Tabela 1** exemplifica os fatores de risco anestésico e as suas respetivas medidas preventivas.

Tabela 1 – Fatores de risco anestésico em coelhos e as suas respetivas medidas preventivas. Adaptado de Varga, (2014a).

Fatores de risco anestésico	Medidas preventivas
Stress: • Ambiente desconhecido • Manipulação/Restrição • Ruídos sonoros • Proximidade de predadores • Dor • Doença pré-existente • Intervenção cirúrgica	• Ambiente adequado • Alimentação e cama adequadas • Transporte correto • Permanência num local afastado de predadores (cão, gato) • Tratamento de doenças pré-existentes ou condições que causem dor • Monitorização contínua para identificação de comportamentos de stress
Hipóxia: • Agentes anestésicos • Depressão respiratória/Apneia • Posicionamento incorreto com consequente oclusão das vias aéreas/restrrição da cavidade torácica que impede a adequada movimentação diafragmática • Doença pulmonar pré-existente	• Avaliação pré-anestésica completa • Tratamento de condições médicas pré-existentes • Estabilização pré-anestésica • Escolha adequada de agentes anestésicos • Indução intravenosa preferível por ser menos stressante e reduzir a apneia • Introdução gradual de anestésico volátil, com o intuito de minimizar a resposta de apneia respiratória • Posicionamento adequado, por forma a evitar a oclusão das vias aéreas • Intubação endotraqueal • Suplementação de oxigénio durante o procedimento anestésico • Monitorização anestésica cuidadosa
Doenças pré-existentes: • Doença periodontal • Doença Pulmonar • Desidratação ou Desequilíbrio de eletrólitos por doença gastrointestinal ou dental	• Identificação e tratamento de potenciais causas de dor • Providenciar boa analgesia • Avaliação/medição de eletrólitos e hematologia pré-anestésica • Fluidoterapia ou Alimentação forçada se necessárias • Evitar procedimento anestésico caso o coelho não esteja a produzir conteúdo fecal; Tratamento primário de estase gastrointestinal

Existe um sistema de classificação, criado pela *American Society of Anesthesiologists* (ASA), no qual se pode categorizar o animal segundo o risco anestésico associado à sua condição clínica. A classificação varia de ASA 1, risco reduzido num paciente saudável, a ASA 5, risco elevado num paciente moribundo (Grint, 2013). A **Tabela 2** exemplifica os critérios definidos pela ASA.

Tabela 2 - Sistema de classificação de risco anestésico, segundo a *American Society of Anesthesiologists* (ASA). Adaptado de Grint, (2013).

GRAU (ASA)	CARATERIZAÇÃO
1	Animal saudável
2	Animal com doença sistémica ligeira
3	Animal com doença sistémica severa
4	Animal com doença sistémica severa, a qual constitui uma ameaça constante à vida do animal
5	Animal moribundo, que não se espera que sobreviva sem a cirurgia

O risco anestésico em coelhos é maior do que em cães e gatos. Segundo um estudo de Brodbelt *et al.* (2008), mesmo em coelhos saudáveis (ASA 1 ou 2), a taxa de mortalidade foi de 1 em cada 137 coelhos, comparativamente com 1 em cada 1840 cães e 1 em cada 893 gatos. Em coelhos com doença sistémica ou trauma, o risco anestésico aumenta, categorizando-se em ASA 3 ou mais, consequentemente o risco de morte perianestésica eleva-se. Dos casos reportados nesse mesmo estudo, 6% dos coelhos morreram aquando da indução anestésica, 30% durante o procedimento anestésico/cirúrgico e 64% no período pós-anestésico/cirúrgico. Cerca de 60% das mortes tiveram causa desconhecida, os restantes casos, na sua maioria, foram devidos a complicações cardiovasculares ou pulmonares (Grint, 2013).

Aquando da anestesia de um coelho, múltiplos fatores devem ser tidos em consideração e como tal, uma monitorização constante e objetiva do paciente podem aumentar o sucesso da anestesia (Grint, 2013).

Os coelhos que não se incluem em ASA 1 ou 2, devem ser estabilizados assim que possível (Grint, 2013), recorrendo à administração de fluidoterapia e de um correto suporte nutricional (Longley, 2008b).

1.4.1. Cuidados pré-anestésicos

O conhecimento dos parâmetros fisiológicos do animal é o fundamento base da monitorização (Longley, 2008a).

Os pequenos mamíferos, particularmente os coelhos, são suscetíveis a perdas de calor e hipotermia, especialmente durante o procedimento anestésico. Devido a esse fato, deve-se procurar manter o animal num ambiente quente ou utilizar tapetes e lâmpadas de aquecimento para preservar ou aumentar a sua temperatura corporal, assegurando que estes não se encontram em contato direto com o paciente (Longley, 2008).

Devido à anatomia do trato digestivo dos coelhos, estes não conseguem vomitar, como tal, o fornecimento de comida e água até ao momento de administração da pré-medicação é fundamental, uma vez que permite manter níveis de glucose adequados, que influenciam a manutenção da temperatura corporal sem grandes oscilações, e consequentemente, minimizam o risco de desenvolvimento de estase intestinal pós-anestésica (Grint, 2013). Embora alguns autores, como por exemplo Carpenter & Quesenberry (2003) e Aguilar *et al.* (2005), considerem que o jejum pré-anestésico é benéfico, uma vez que permite diminuir o volume de ingesta presente no trato gastrointestinal, facilitando procedimentos cirúrgicos preventivos, como a esterilização.

O desenvolvimento de íleo pós-anestésico ou estase intestinal pós-anestésica é um dos fatores de risco a ter em consideração no pré-cirúrgico de coelhos. A permanência dos animais numa área tranquila e longe de espécies predadoras (cães, gatos, furões), alojamento com um companheiro da mesma espécie, manipulação e contenção mínimas, bem como a administração de procinéticos e a alimentação forçada com recurso a uma seringa, são algumas das medidas que permitem minimizar a ocorrência deste efeito adverso frequentemente observado no pós-anestésico de coelhos. A administração de procinéticos como a metoclopramida (0,5 mg/kg PO ou SC a cada 8-12 h), ranitidina (2 mg/kg PO ou SC a cada 8-12h) e cisapride (0,5 mg/kg PO a cada 8-12h) tem como intuito promover a motilidade gastrointestinal (Longley, 2008).

Aquando de um procedimento anestésico em coelhos, é indicada a realização de uma pré-oxigenação, isto é, a administração de oxigénio através de uma máscara durante 5 minutos e com o mínimo de *stress* possível. Após a administração da pré-medicação, deve-se proceder à intubação do paciente ou aplicação da máscara facial, de forma adequada e o mais rapidamente possível, com o intuito de minimizar a ocorrência de hipóxia (Grint, 2013).

De igual forma, é recomendada a administração intravenosa (IV) de 10-20 ml/kg/h de fluídos previamente aquecidos, com o objetivo de evitar a desidratação e simultaneamente contribuir para a manutenção da temperatura corporal do paciente (Varga, 2014a).

Devido à diferença de tamanho entre a cavidade abdominal e torácica dos coelhos, estes animais devem ser posicionados com a cabeça e o tórax mais elevados, de modo a que as vísceras abdominais não exerçam compressão sobre os pulmões e diafragma, e dificultem os movimentos respiratórios (Varga, 2014a).

1.4.2. Pré-medicação

A utilização de tranquilizantes e sedativos na peri-anestesia é benéfica e tem como principais objetivos minimizar o tempo de anestesia e de recuperação, reduzir a dose de outros agentes anestésicos necessários para a indução, bem como o *stress* associado à mesma, reduzir o risco de efeitos colaterais associados e tornar a manutenção e a recuperação anestésica mais suaves (Longley, 2008a).

Na maioria das espécies exóticas, a utilização de pré-medicação de longa ação não é recomendada, uma vez que se pretende obter uma rápida recuperação anestésica. Por conseguinte, é favorecida a utilização de agentes anestésicos voláteis perante agentes anestésicos injetáveis. No entanto, o cheiro associado aos agentes anestésicos voláteis induz consequentemente apneia respiratória em coelhos, tornando inviável a sua utilização como agentes indutores (Longley, 2008a).

Após a administração subcutânea (SC) ou intramuscular (IM) da medicação pré-anestésica, o animal é colocado numa área tranquila, longe de estímulos sonoros e visuais, durante 5 a 15 minutos para que se obtenha o efeito sedativo pretendido (Hedenqvist & Hellebrekers, 2003).

1.4.3. Agentes anestésicos e analgésicos

Os anestésicos gerais atuam no sistema nervoso central (SNC) produzindo imobilização química, cujo processo é reversível (Muir, Hubbell, Skarda & Bednarski, 2007). Por norma, a anestesia geral tem como objetivos principais a abolição da consciência e da resposta à dor, além de providenciar a imobilização do animal, assim como o relaxamento muscular necessário aos procedimentos cirúrgicos (Jones, 1999).

1.4.3.1. Benzodiazepinas

No grupo das benzodiazepinas estão incluídos o diazepam, midazolam e zolazepam. Estes fármacos potenciam o efeito do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) no recetor GABA_A, o que resulta em propriedades sedativas, hipnóticas, ansiolíticas, anticonvulsivas e de relaxamento do músculo-esquelético (Longley, 2008a). Além disso, os seus efeitos depressores cardiorrespiratórios são mínimos, como também não produzem analgesia no paciente (Hedenqvist & Hellebrekers, 2003). O flumazenil é o antagonista específico das benzodiazepinas, como tal pode ser utilizado para reverter os seus efeitos (Carpenter & Quesenberry, 2003).

O diazepam injetável é dissolvido em propilenoglicol, por isso só pode ser administrado por via IV e não pode ser misturado com outros agentes. Embora o midazolam apresente um período de ação mais curto, comparativamente ao diazepam, é mais potente e solúvel em água, podendo ser utilizado conjuntamente com outros agentes anestésicos e/ou analgésicos, como o fentanil, Hypnorm® e ketamina (Longley, 2008a). Em pH fisiológico, o midazolam torna-se extremamente lipossolúvel, transpondo barreiras lípidicas com facilidade, o que lhe confere um rápido início de ação após a sua administração IV (Plumb, 2011).

O midazolam, quando utilizado como agente único, tem um efeito sedativo eficaz em coelhos, além de promover um bom relaxamento muscular e potenciar o efeito de outros agentes anestésicos e analgésicos (Plumb, 2011). Este fármaco é metabolizado no fígado, através do processo de oxidação microssomal. Deve ser utilizado com precaução em animais com doença hepática ou renal, depressão respiratória significativa, pacientes debilitados ou geriátricos (Plumb, 2011).

Quando usado isoladamente, o midazolam não possui efeitos significativos na função cardiorrespiratória, no entanto, em combinação com outros agentes, estes efeitos podem ser observados. Por exemplo, o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial são observados aquando da combinação deste fármaco com a ketamina. Por outro lado, estes efeitos podem ser diminuídos quando utilizado em conjunto com opióides (Plumb, 2011).

O intervalo de referência de dosagem inerente ao midazolam, como indutor anestésico, varia entre 0,05 – 0,5 mg/kg IV. Geralmente, é administrado o limite inferior do intervalo de referência. A administração IV deste composto promove uma maior sedação ao paciente, facilitando a intubação endotraqueal, mas pode induzir apneia respiratória temporária. Quando administrado conjuntamente com o fentanil, pode potenciar a ocorrência de hipoxia, como tal, é essencial uma pré-oxigenação do paciente (Plumb, 2011).

1.4.3.2. Agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos

No grupo dos agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos estão incluídas a dexmedetomidina, medetomidina e xilazina. Estes agentes são sedativos-hipnóticos potentes que promovem também o relaxamento muscular e produzem analgesia variável, além de potenciarem a ação da maioria dos agentes anestésicos (Hedenqvist & Hellebrekers, 2003).

Em termos de efeitos secundários, a depressão respiratória é observada na maioria das espécies. No entanto, a bradicardia, bradiarritmia e hipotensão varia entre espécies e doses de administração. Inicialmente, observa-se hipertensão, seguida de uma ligeira hipotensão, bradicardia e redução do débito cardíaco (Hedenqvist & Hellebrekers, 2003).

A medetomidina apresenta uma maior especificidade para os recetores $\alpha 2$ -adrenérgicos, conferindo uma maior sedação, além de evidenciar uma menor incidência de efeitos secundários (Flecknell, 2000). Em coelhos, a medetomidina é principalmente utilizada como pré-medicação ou como agente sedativo (Varga, 2014a). No entanto, em cães e gatos também apresenta um ligeiro efeito analgésico, sendo que os efeitos sedativos persistem por mais tempo, comparativamente aos efeitos analgésicos (Plumb, 2011). A utilização deste fármaco é relativamente dispendiosa em coelhos comparativamente a outras espécies, uma vez que requerem doses maiores para obter um bom efeito sedativo e de relaxamento muscular (Varga, 2014a).

Esta substância pode ser utilizada isoladamente, como pré-medicação, ou em conjunto com a ketamina para obter uma boa anestesia cirúrgica. Como pré-medicação, a sua utilização é vantajosa dado que esta substância pode ser administrada por via subcutânea ou intramuscular, providencia um bom relaxamento laríngeo, facilitando a intubação endotraqueal, provoca uma depressão respiratória mínima e a sua recuperação anestésica pode ser antecipada através da administração intramuscular do seu reversor atipamezol. Caso contrário, o seu período de recuperação é relativamente longo, podendo prolongar-se até 3 horas após a administração inicial (Varga, 2014a).

A medetomidina provoca vasoconstrição periférica, manifestada através da palidez das membranas mucosas, como tal, é necessária uma monitorização contínua da cor das mucosas e interpretação dos valores de pulsoximetria, para que esta não seja confundida com cianose. Dado que esta substância também promove a hipoxia, é fundamental uma contínua oxigenoterapia durante todo o período anestésico. A hipotermia pode ser prevenida através do fornecimento de uma fonte de calor adequada (Varga, 2014a).

A utilização de medetomidina é contraindicada em animais que apresentem doença cardíaca, distúrbios respiratórios, doenças hepáticas ou renais, choque, debilitação grave e animais *stressed* por fatores externos (calor ou frio) (Plumb, 2011).

Os intervalos de referência para doses de administração de medetomidina em coelhos são 0,1 – 0,5 mg/kg IM ou 0,2 – 0,35 mg/kg SC (Varga, 2014a).

1.4.3.3. Atipamezol (Antisedan®)

Antagonista dos α_2 -adrenérgicos, sendo principalmente utilizado como agente reversor da medetomidina e dexmedetomidina. Não obstante, pode ser útil para a reversão de outros agonistas α_2 -adrenérgicos, como por exemplo, a xilazina, apesar de reverter parcialmente os seus efeitos (Flecknell, 1996).

O atipamezol inibe a ação dos agonistas α_2 -adrenérgicos através da competição direta pelos seus recetores, atuando deste modo como reversor dos efeitos produzidos pela medetomidina e dexmedetomidina (Plumb, 2011).

Em termos de efeitos secundários, o atipamezol provoca diminuição da pressão arterial, o aumento da frequência cardíaca e respiratória, bem como, a redução dos efeitos sedativos e analgésicos produzidos pelos agonistas α_2 -adrenérgicos (Plumb, 2011).

Este agente é, aparentemente, metabolizado no fígado, sendo que os seus compostos são posteriormente excretados através da urina. A sua semi-vida plasmática é de cerca de 2 a 3 horas (Plumb, 2011).

Segundo o fabricante, este fármaco não apresenta contraindicações, no entanto, podem surgir efeitos adversos como vômitos ocasionais, diarreia, hipersalivação, tremores ou episódio breve de excitação. Devido ao seu rápido efeito reversor dos efeitos sedativos e analgésicos, os animais podem apresentar comportamentos agressivos ou de *stress*, como tal, a administração adicional de analgesia é recomendada, particularmente após procedimentos dolorosos. Como agente reversor de medetomidina, o intervalo de doses recomendado em coelhos é de 0,5 - 1 mg/kg IM ou SC (Plumb, 2011).

1.4.3.4. Analgesia

O termo “analgesia” corresponde à ausência de sensibilidade ao estímulo de dor, mais especificamente, consiste no alívio da sensação de dor sem perda de consciência (Blood & Studdert, 1999). Em resposta a um estímulo doloroso ou a outros estímulos stressantes, são libertados opioides endógenos que reduzem a percepção e o reconhecimento da dor. Os analgésicos narcóticos têm a mesma função que os opioides endógenos, reduzindo a percepção e o reconhecimento da dor através da sua interação com os recetores opióides (Varga, 2014a).

1.4.3.4.1. Opióides

Uma variedade de recetores opióides estão localizados no cérebro, medula espinhal e em outros tecidos responsivos a opióides, como o trato gastrointestinal. Os opióides produzem uma variedade de efeitos dependendo do tipo de recetor estimulado e da espécie animal, sendo que existe uma variação intraespecífica, isto é, entre indivíduos da mesma espécie (Varga, 2014a).

Os recetores opióides podem ser divididos em três grupos principais: os mu (μ), os kappa (κ) e os delta (δ). Os recetores mu são os principais responsáveis pela analgesia supraespinhal, euforia, depressão respiratória e, nos seres humanos causam dependência física. Os recetores kappa são responsáveis pela analgesia espinhal, miose e sedação. Os recetores delta são responsáveis pela disforia, alucinações, estimulação respiratória e vários efeitos vasomotores. Em termos analgésicos, o efeito sobre os recetores mu e kappa é mais importante para o alívio da dor (Varga, 2014a).

Os fármacos opióides podem ser divididos em quatro categorias: agonistas totais/puros, agonistas parciais, agonistas/antagonistas mistos e antagonistas mu. Os agonistas puros, como a morfina, atuam através da estimulação dos recetores mu, produzindo analgesia, euforia e depressão respiratória. Os seus efeitos podem ser revertidos através da administração de um antagonista mu, como a naloxona, que compete diretamente pelos recetores mu, bloqueando a ação da morfina (Varga, 2014a).

Alguns opióides são, simultaneamente, antagonistas dos recetores mu e agonistas dos recetores kappa, ou seja, inativam os recetores mu e ativam os recetores kappa. Este grupo de opióides é denominado por agonistas/antagonistas mistos, sendo que podem ser utilizados para reverter os efeitos dos agonistas mu, fornecendo analgesia espinhal, miose e sedação através da

ativação dos recetores kappa. O butorfanol é um exemplo de um opióides agonista/antagonista misto (Varga, 2014a).

A buprenorfina pertence ao grupo de opióides agonistas parciais, dado que estimula os recetores mu, como também inibe parcialmente os efeitos dos opióides agonistas puros, como a morfina. Portanto, uma ampla variedade de efeitos opióides e efeitos colaterais podem ser produzidos e revertidos, através da utilização dos diversos agonistas e antagonistas opióides disponíveis (Varga, 2014a).

A dose de administração é um fator importante a ter em consideração aquando da utilização destes fármacos, sendo que o objetivo consiste em produzir uma boa analgesia sem efeitos secundários adversos. Como tal, a combinação de pequenas quantidades de diferentes compostos anestésicos/analgésicos é recomendada com o mesmo intuito (Varga, 2014a).

Nos coelhos, os analgésicos narcóticos são maioritariamente utilizados para fornecer analgesia ao paciente, no entanto, também podem ser usados como reversores anestésicos, mantendo os efeitos analgésicos. Um exemplo desta componente corresponde à utilização de buprenorfina ou butorfanol com o intuito de reverter a anestesia produzida pela combinação neuroleptoanalgésica de fentanil com fluanisona (Varga, 2014a).

Os analgésicos narcóticos podem ser utilizados como sedativos conjuntamente com os agentes anestésicos, permitindo reduzir as doses necessárias destes agentes para se produzir anestesia (Longley, 2008a).

Em termos de efeitos secundários, a depressão respiratória é o principal efeito associado à utilização de analgésicos narcóticos, sendo que alguns podem afetar a motilidade gastrointestinal (Flecknell, 1996). Os efeitos colaterais são dose-dependentes, mas também dependem do tipo de recetor que é afetado pelo fármaco em questão. Em coelhos, os principais efeitos secundários a ter em consideração aquando da utilização de analgésicos narcóticos são a depressão respiratória e mental, hipotermia e bradicardia (Varga, 2014a).

1.4.3.4.1.1. Buprenorfina

A buprenorfina é um potente analgésico de ação prolongada que atua na dor leve a moderada em pequenos animais. Exerce o seu efeito através de uma ligação de elevada afinidade com várias subclasses de recetores opiáceos, particularmente os recetores mu, presentes no sistema nervoso central (Plumb, 2011).

Em termos farmacocinéticos, após a administração intramuscular de buprenorfina, esta é rapidamente absorvida pelos tecidos, sendo posteriormente metabolizada no fígado através de

um processo de n-desalquilação e glicuronidação. Os metabolitos produzidos são posteriormente eliminados por excreção biliar nas fezes (aproximadamente 70%) e excreção urinária (aproximadamente 27%). A buprenorfina apresenta uma semi-vida plasmática de 6-7 horas, sendo que o seu pico de ação ocorre após 30 a 45 minutos do momento de administração (Plumb, 2011).

A sua principal desvantagem corresponde ao lento início de ação comparativamente a outros opiáceos. Em muitas espécies, a sua eficácia é menor comparativamente a opióides agonistas mu puros, como a morfina e a hidromorfina, no entanto, apresenta menos efeitos adversos (Plumb, 2011). Além disso, apresenta um limite dose-eficácia, em que doses acima dos valores de referência não produzem efeito analgésico adicional (Flecknell, Liles & Wootton, 1989).

Particularmente em coelhos, a buprenorfina é utilizada para analgesia a longo prazo, uma vez que os seus efeitos persistem até 7 horas após a sua administração inicial. Além disso, também é utilizada para reverter os efeitos secundários de depressão respiratória associados à combinação anestésica de fentanil/fluanisona com benzodiazepínicos (midazolam, por exemplo) (Flecknell *et al.*, 1989). De igual forma, a sua administração pré-cirúrgica/pré-anestésica permite reduzir a quantidade de anestésico volátil necessário para manter a anestesia (Flecknell, 1998).

A diminuição da pressão arterial (hipotensão) e da frequência cardíaca constituem os principais efeitos secundários resultantes da administração deste opióide (Plumb, 2011).

Tal como todos os opiáceos, esta substância deve ser utilizada com precaução em animais com hipotireoidismo, insuficiência renal grave, hipoadrenocorticismo, traumatismo craniano, pacientes geriátricos, gravemente debilitados ou com função cardiorrespiratória comprometida. Além disso, a buprenorfina pode aumentar a pressão do ducto biliar, como tal, deve ser utilizada com precaução em pacientes com afeções do trato biliar (Plumb, 2011).

O intervalo de referência para doses de administração de buprenorfina em coelhos é de 0,01 – 0,05 mg/kg SC, IM ou IV cada 6 a 12 horas (Ivey & Morrissey, 2000).

1.4.3.4.1.2. Fentanil

O fentanil é um potente analgésico sintético que pertence ao grupo dos opióides agonistas mu puros. É aproximadamente 100 vezes mais potente que a morfina, mas apresenta um período de ação muito curto, entre 15 a 30 minutos, quando administrado por via IV. Assim como os outros opióides pertencentes ao grupo de agonistas mu puros produz analgesia, euforia,

depressão respiratória, miose e hipotermia em pequenos animais. A sua semi-vida plasmática varia entre espécies animais, sendo que nos cães é de 45 minutos e nos gatos é de 2 horas e meia. Nos coelhos não é conhecido o período de semi-vida plasmático (Plumb, 2011).

Os efeitos secundários são dose-dependentes, sendo que incluem depressão respiratória, bradicardia e depressão mental (Plumb, 2011).

É comumente utilizado em medicina humana para o alívio de dor crónica em pacientes diagnosticados com cancro, no formato de *patch* transdérmico. Foley *et al.* (2001) demonstrou que a utilização de um *patch* transdérmico de fentanil em coelhos proporcionava até 3 dias de analgesia, sendo bem tolerado por estes animais.

Em termos de doses, está indicada a administração de bólus de 5 – 20 µg/kg IV de fentanil em coelhos. O seu efeito dura entre 30 a 60 minutos, sendo que provoca sedação e depressão respiratória (Ivey & Morrissey, 2000).

1.4.3.4.2. Butirofenonas

No grupo das butirofenonas estão incluídas a fluanisona, azaperona e o droperidol, sendo que estes agentes têm um mecanismo de ação semelhante às fenotiazinas, inibindo a ação da dopamina ao nível da glândula pituitária, no entanto provocam uma hipotensão menos grave (Longley, 2008a).

Estes agentes são frequentemente utilizados em combinações que induzam neuroleptoanalgesia, como por exemplo, a combinação de droperidol com fentanil (Innovar-Vet®, Janssen Pharmaceuticals, Ontário, Canadá) ou de fluanisona com fentanil (Hypnorm®, Janssen Pharmaceuticals, Beerse, Bélgica) (Flecknell, 1996). O Hypnorm® é comumente usado em combinação com o midazolam para produzir uma boa anestesia cirúrgica em coelhos ou roedores (Hedenqvist & Hellebrekers, 2003).

Os agentes anticolinérgicos são usados para evitar alguns dos efeitos adversos associados à utilização de butirofenonas, tais como, bradicardia, hipotensão, depressão respiratória, hipoxia, hipercapnia e acidose. Além disso e devido ao seu longo período de ação, as butirofenonas podem produzir excitação paradoxal e agressão em alguns animais (Longley, 2008a).

1.4.3.4.3. Hypnorm® (Combinação de fentanil com fluanisona)

O fentanil é um potente opioide agonista que atua principalmente nos recetores mu, induzindo analgesia, e produzindo consequentemente depressão respiratória. O seu efeito é potencializado pelo sedativo butirofenónico, a fluanisona, que antagoniza parcialmente a depressão respiratória. Este produto que resulta da combinação dos fármacos previamente mencionados possui licença de utilização em coelhos, com efeitos de sedação e anestesia. O efeito analgésico tem um período de duração de cerca de 3 horas após a administração inicial (Flecknell *et al.*, 1989).

Este produto pode ser utilizado como pré-medicação, para efeitos sedativos ou como potente analgésico, ou ainda em combinação com diazepam ou midazolam, como agente anestésico. Esta combinação é comumente utilizada como pré-medicação/sedação inicial, com posterior administração de um benzodiazepínico (diazepam ou midazolam), geralmente por via intravenosa, para indução anestésica. Além disso, o Hypnorm® tem uma ação vasodilatadora, facilitando a punção venosa para recolha de amostra sanguínea ou para administração de fluidoterapia intravenosa (Varga, 2014a).

O intervalo de doses de Hypnorm® recomendado para coelhos é de 0,2 – 0,3 ml/kg IM (Varga, 2014a).

1.4.3.5. Agente de indução anestésica - Ketamina

A ketamina é um composto derivado das fenciclidinas, com efeitos antagónicos nos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), que produz um estado dissociativo resultante da depressão das áreas associativas corticais (Hedenqvist & Hellebrekers, 2003). Aparentemente, é capaz de induzir anestesia e amnésia em simultâneo, através de uma estimulação excessiva do sistema nervoso central, originando um estado cataléptico (Plumb, 2011).

A ketamina apresenta uma distribuição tecidual rápida, exibindo uma maior concentração tecidual no cérebro, fígado, pulmão e gordura. Na maioria das espécies, a ketamina é metabolizada no fígado principalmente por desmetilação e hidroxilação, sendo que os seus metabólitos são, posteriormente, excretados através da urina (Plumb, 2011).

É um agente anestésico geral de ação rápida que apresenta um efeito analgésico dose-dependente e reduzidos efeitos secundários cardiorrespiratórios em animais saudáveis. Pode ser utilizado como agente único para indução anestésica ou em combinação com outros agentes para indução e manutenção anestésica. Como agente único, a ketamina tem um efeito

simpaticomimético, induzindo um aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da pressão arterial (Varga, 2014a). Pode também causar apneia respiratória ou depressão respiratória, quando administrada em doses altas. A administração de doses dentro dos valores de referência não induz efeitos respiratórios secundários (Plumb, 2011).

A ketamina não produz alterações do tônus muscular, como tal, não inibe os reflexos pineais, podais, corneais, laríngeos e de deglutição, dificultando a intubação endotraqueal e a correta avaliação da profundidade anestésica. Como tal, a aplicação de lubrificantes oculares está indicada aquando da utilização de ketamina na combinação anestésica, de modo a proteger as superfícies córneas do animal anestesiado. Além disso, a ketamina produz um relaxamento muscular deficiente, tornando a sua utilização como agente único insatisfatória para procedimentos cirúrgicos. Aquando da sua utilização em combinação com outros agentes, como a xilazina ou medetomidina, fornece uma boa anestesia cirúrgica (Varga, 2014a).

Os efeitos adversos associados à utilização de ketamina incluem hipertensão, hipersalivação, hipertermia, vômitos, vocalização, recobro prolongado, convulsões, tremores musculares, hipertonciedade, opistótonos e paragem cardíaca (Plumb, 2011).

A sua utilização é contraindicada em animais que apresentem uma hipersensibilidade prévia a este fármaco, hipertensão severa, aneurismas arteriais, traumatismo craniano, epilepsia, insuficiência hepática, renal ou cardíaca (Plumb, 2011).

Para indução anestésica e conjuntamente com outros fármacos, a dose recomendada de ketamina para coelhos é de 10 mg/kg SC (Varga, 2014a).

1.4.3.6. Anestésicos voláteis

Os anestésicos voláteis utilizam-se fundamentalmente para a manutenção anestésica em coelhos domésticos. Os agentes anestésicos voláteis predominantemente utilizados em espécies exóticas são os hidrocarbonetos halogenados, éteres halogenados, como o isoflurano e o sevoflurano, ou o halotano. Estes agentes interagem com recetores presentes no SNC, reforçando a ação dos neurotransmissores inibitórios GABA e da glicina (Hedenqvist & Hellebrekers, 2003). Estes agentes anestésicos são administrados conjuntamente com um gás veículo, nomeadamente o oxigénio, através de uma máquina anestésica. Em coelhos, a indução anestésica com utilização exclusiva de um agente volátil é improvável e possui um risco associado, uma vez que o cheiro dos compostos voláteis induz uma resposta secundária de apneia respiratória (Varga, 2014a).

A utilização de agentes anestésicos voláteis permite obter um período de recuperação rápido, dado que este não é alterado mesmo que a sua administração seja prolongada, ao contrário do que ocorre com a utilização de agentes anestésicos injetáveis. Para tal, é fundamental garantir que o equipamento anestésico esteja devidamente funcional e com uma quantidade adequada de agente volátil no vaporizador (Longley, 2008a).

A concentração alveolar mínima (CAM) é uma medida usada para definir a potência de um agente anestésico volátil (Longley, 2008a). A CAM corresponde à concentração alveolar de um agente volátil que permite inibir a resposta muscular a estímulos dolorosos/nocivos em 50% dos pacientes. A CAM de isoflurano em coelhos é de 2,05%, isto é, a indução anestésica é conseguida através da administração por via respiratória de 2 a 3% de isoflurano (Blood & Studdert, 1999).

A CAM é um parâmetro de potência anestésica e uma medida standard aplicada a todos os anestésicos voláteis, tornando possível a comparação dos efeitos dos vários anestésicos (Ludders, 1999). O valor de CAM é inversamente proporcional à potência do agente volátil, ou seja, agentes com valores mais baixos de CAM são mais potentes e necessitam de menores concentrações para produzirem o efeito desejado (Longley, 2008a). A CAM é afetada por vários fatores, nomeadamente, espécie animal, idade, acidose metabólica, hipotensão, hipóxia, temperatura corporal e administração concomitante de outros fármacos (Quasha, Eger & Tinker, 1980). Os valores de referência de CAM diminuem com a idade do paciente, sendo que são necessárias maiores concentrações de agente volátil para anestesia de neonatos, comparativamente a animais adultos ou geriátricos (Hedenqvist & Hellebrekers, 2003). De igual forma, são necessárias menores concentrações de agente anestésico volátil para manter a anestesia se o paciente tiver sido previamente pré-medocado (Longley, 2008a).

Tabela 3 - Concentração Alveolar Mínima (CAM, em %) dos anestésicos Halotano, Isoflurano e Sevoflurano em várias espécies animais. Adaptado de Ludders, (1999); Flecknell, (2009).

	HALOTANO	ISOFLURANO	SEVOFLURANO
CÃO	0,87	1,28	2,40
GATO	0,82	1,63	3,4
COELHO	1,39	2,05	3,7

A solubilidade do agente no sangue é outro fator importante, dado que influencia a difusão do agente anestésico no SNC. A solubilidade no sangue é determinada através dos coeficientes de partição sangue/gás e sangue/SNC. Agentes menos solúveis, como o isoflurano e o sevoflurano, permitem obter uma indução e recuperação anestésicas mais rápidas, comparativamente ao halotano que apresenta coeficientes sangue/gás e sangue/SNC mais elevados. Assim, o agente anestésico com menor coeficiente de solubilidade sangue/gás é usualmente preferível ao agente mais solúvel, porque permite um maior controlo da profundidade do plano anestésico e uma rápida eliminação do anestésico e subsequentemente uma rápida recuperação anestésica (Steffey, 2001).

A solubilidade lipídica de um agente volátil também afeta a potência do mesmo, sendo que agentes altamente lipossolúveis são mais potentes. De igual modo, estes agentes têm tendência a acumular-se no tecido adiposo, tornando a recuperação anestésica mais lenta (Longley, 2008a).

Os efeitos secundários associados à utilização de anestésicos voláteis são dose-dependentes, sendo que a depressão cardiorrespiratória e hipotensão renal são os efeitos colaterais mais comumente observados (Longley, 2008a).

1.4.3.6.1. Isoflurano

O isoflurano é agente anestésico volátil mais comumente utilizado em espécies exóticas (Longley, 2008a). É um éter halogenado volátil que é administrado por via inalatória e distribuído rapidamente por todo o corpo. Em coelhos, é rapidamente excretado através do sistema respiratório, sendo que apenas uma pequena fração (0,2%) é metabolizada pelo fígado (Longley, 2008b). Como todos os éteres halogenados, produz depressão respiratória como principal efeito secundário (Longley, 2008a).

Comparativamente ao halotano, o isoflurano apresenta algumas vantagens, nomeadamente, produz uma indução e recuperação anestésicas mais rápidas (Longley, 2008a), efeitos cardíacos menos acentuados e a profundidade anestésica induzida por este composto pode ser mais rapidamente ajustada (Longley, 2008b). Estudos realizados em coelhos demonstram que o isoflurano produz compostos reativos de oxigénio que contribuem para a proteção do miocárdio contra enfarte (Longley, 2008a).

A anestesia volátil em coelhos com isoflurano pode ser mantida em concentrações que variam entre 0,25 a 2%, mediante a temperatura, idade, fármacos utilizados na medicação pré-anestésica, entre outros fatores individuais (Varga, 2014a).

Em caso de sobredosagem, o isoflurano induz primeiramente uma apneia respiratória, que se segue por uma paragem cardíaca. Este seguimento de acontecimentos permite que o anestesta conteste os efeitos adversos respiratórios através do fornecimento de suporte respiratório, evitando consequentemente o desenvolvimento de efeitos cardíacos secundários (Longley, 2008a).

1.4.4. Equipamento Anestésico

A anestesia de coelhos requer equipamento anestésico especializado, mas simples (Varga, 2014a). Para coelhos com peso inferior a 10kg é recomendada a utilização de um circuito anestésico *Ayre's T-piece* (**Figura 2A**) ou um circuito *Bain* modificado (**Figura 2B**) (Longley, 2008a). Estes sistemas são semi-fechados, não possuem cal sodada, apresentam pouca resistência à respiração e reduzem o espaço morto, (Hartsfield, 2007) estando deste modo o seu uso indicado para coelhos (Longley, 2008a). Estes sistemas não permitem a re-inalação dos gases expirados, sendo lançados diretamente para o ambiente (Clutton, 1999).

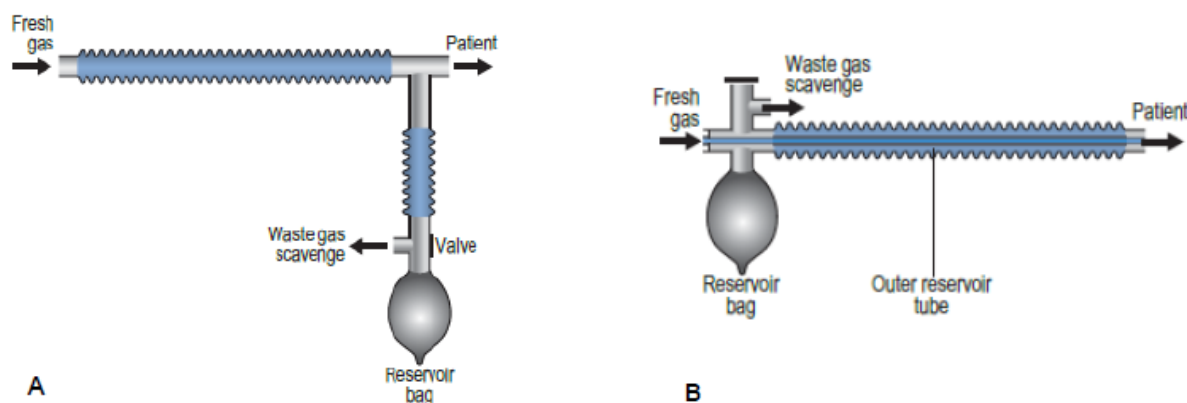


Figura 2 – Circuitos anestésicos mais frequentemente utilizados em coelhos domésticos. (A) Sistema *Ayre's T-piece*. (B) Sistema *Bain* modificado. Adaptado de Longley, (2008a).

O circuito anestésico mais frequentemente utilizado em coelhos é o *Ayre's T-piece* (Grint, 2013). No circuito *Ayre's T-piece*, a presença de um balão respiratório com abertura na extremidade do tubo-reservatório permite evitar lesões pulmonares por pressão excessiva, tornando-se útil quando é necessário proceder à realização de ventilação assistida por pressão positiva (Flecknell, Richardson & Popovic, (2007)). Além disso, a presença de um balão respiratório permite monitorizar a respiração, através da observação dos movimentos do mesmo. Este sistema permite, ainda, que as taxas de fluxo de gás sejam reduzidas para metade do volume por minuto (Longley, 2008a).

O circuito de *Bain* modificado é uma versão coaxial do *Ayre's T-piece*, cuja a componente inspiratória está localizada no interior do reservatório, o que diminui o espaço morto, e atenua o risco de hipotermia, dado que os gases inspirados são aquecidos pelos gases expirados (Clutton, 1999).

Para a administração de gases anestésicos conjuntamente com oxigénio é necessária a utilização de uma máquina de anestesia. As máquinas utilizadas em cães e gatos podem ser aplicadas na anestesia de espécies exóticas, como por exemplo nos coelhos de estimação (Longley, 2008a). A mistura dos anestésicos voláteis com o oxigénio é transportada a partir da máquina anestésica até ao animal através de um circuito anestésico, que é conectado ao animal através de uma máscara anestésica, tubo endotraqueal ou sonda nasal (Flecknell *et al.*, 2007).

1.4.5. Intubação endotraqueal

Os coelhos são *obligate nasal breathers*, como tal a intubação endotraqueal torna-se difícil de executar devido ao tamanho reduzido da glote, ao comprimento da língua, pelo fato da orofaringe ser estreita, e pela presença de reflexo laríngeo (O'Malley, 2005). A **Figura 3** ilustra o trato respiratório superior do coelho.

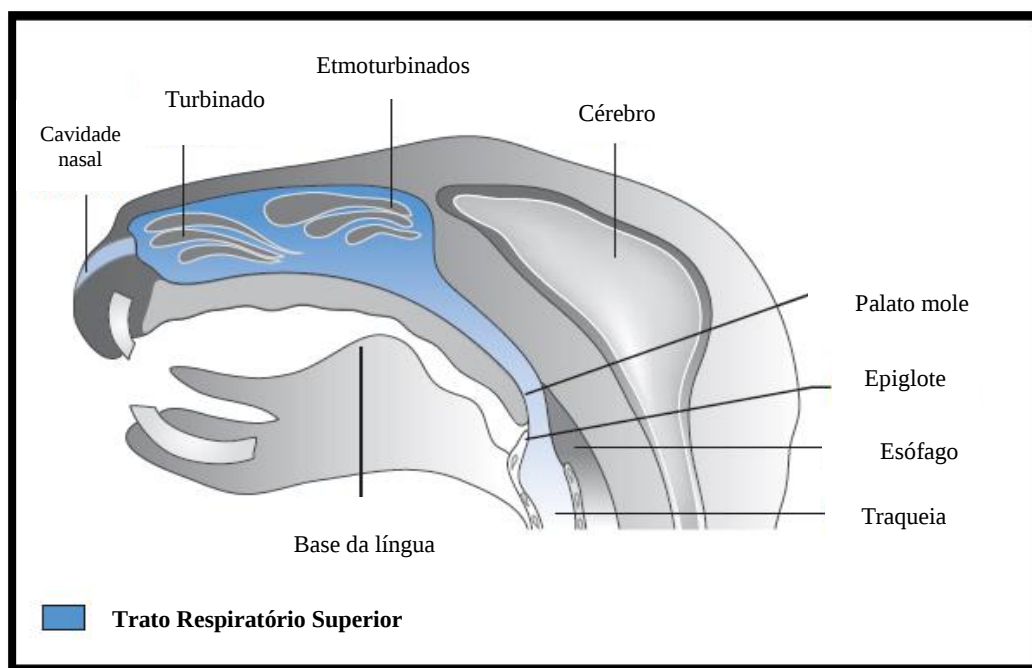


Figura 3 – Ilustração esquemática do trato respiratório superior do coelho (seção sagital da cabeça). Na posição normal de flexão do pescoço, o ar que entra pelas narinas passa através da laringe até à traqueia. Quando se pretende realizar a intubação endotraqueal, é necessária a hiperextensão do pescoço do coelho para que a orofaringe esteja perfeitamente alinhada com a laringe, permitindo a colocação do tubo endotraqueal. Adaptado de Longley, (2008).

Aquando da intubação, esta deve ser realizada de forma cuidadosa, de modo a prevenir danos iatrogénicos na laringe e/ou faringe, laringoespasmos e desconforto respiratório (Varga, 2014a). A utilização de lidocaína em spray como anestésico local permite reduzir eficazmente a ocorrência de laringospasmo (Flecknell, 1998a). Além disso, a lubrificação prévia do tubo endotraqueal facilita a colocação do mesmo (Grint, 2013).

Para que a visualização da laringe seja possível, é necessária a utilização de um laringoscópio, otoscópio ou endoscópio, no entanto e mesmo com equipamento específico, nem sempre é possível visualizar a laringe em raças pequenas de coelhos, como *Netherlands Dwarf* (Varga, 2014a).

A rima glótica ou entrada da laringe é relativamente pequena (Longley, 2008c), como tal, a intubação endotraqueal só é possível através da utilização de tubos endotraqueais sem *cuff*, e encurtados, de modo a reduzir o espaço-morto, maximizando o diâmetro interno e, consequentemente, a oxigenação do paciente (Longley, 2008). Geralmente, um coelho com peso vivo de cerca de 2 kg - 2,5 kg pode ser devidamente intubado com recurso a um tubo endotraqueal sem *cuff* de 2,0 - 2,5 mm, respetivamente (Longley, 2008c).

O volume tidal é muito pequeno, 4 – 6 ml/kg, sendo que ligeiros aumentos no espaço-morto podem afetar a eficiência respiratória do animal (Longley, 2008d).

Existem duas principais técnicas para uma correta intubação endotraqueal em coelhos, nomeadamente a intubação através da visualização direta da laringe, com recurso a um otoscópio, endoscópio rígido ou laringoscópio, ou a intubação “cega” (Longley, 2008d). A **Figura 4** ilustra as duas principais técnicas de intubação e o equipamento necessário para a sua execução.

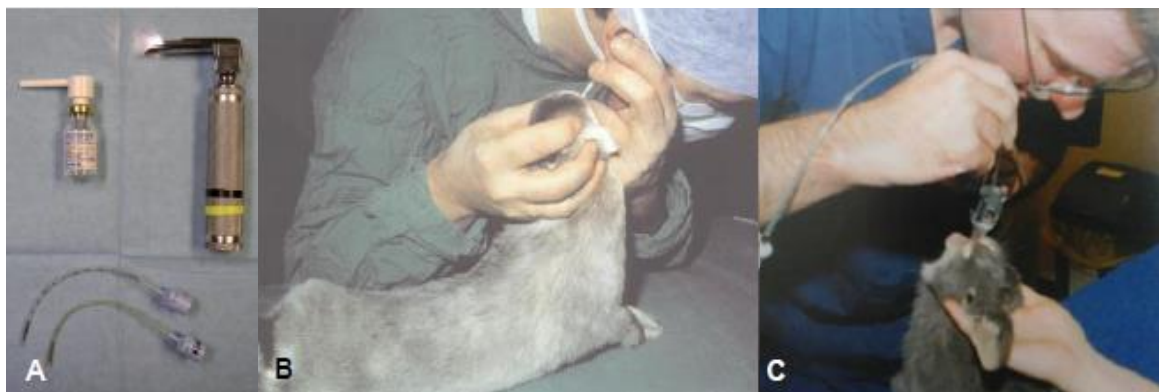


Figura 4 - Equipamento para intubação de coelhos. (A) Anestésico local para pulverização, laringoscópio e tubos endotraqueais sem cuff. (B) Intubação “cega”, sem visualização laríngea. (C) Intubação com visualização direta, com o auxílio de um otoscópio. Adaptado de Flecknell, (1998a); Longley, (2008); Grint, (2013).

Em ambas as técnicas, o animal deve ser colocado em decúbito esternal, com o pescoço em hiperextensão, de maneira a que a boca esteja em linha reta com a laringe (Varga, 2014a). Posteriormente, o tubo endotraqueal deve ser inserido durante a inspiração, sendo que a sua passagem não deve ser forçada de modo a evitar a ocorrência de trauma, com consequente edema local e compromisso respiratório. Após duas ou três tentativas sem sucesso, deverá optar-se pela oxigenação do animal com recurso a uma máscara facial apropriada (Longley, 2008d).

A realização de intubação nasotraqueal também é possível, no entanto é uma técnica que pode transferir microrganismos do trato respiratório superior para o trato respiratório inferior. A utilização deste método torna-se bastante útil quando existem lesões na cavidade oral do paciente (Longley, 2008d).

1.4.5.1. Intubação “cega”

Nesta técnica e após o posicionamento correto do animal, deve-se proceder à pulverização de cloridrato de lidocaína (Intubeaze, Arnolds) na porção proximal da laringe, mantendo o pescoço do animal na posição vertical, de modo a que o anestésico local atue efetivamente. Além disso, um lubrificante solúvel em água pode ser utilizado para lubrificar a extremidade do tubo endotraqueal, de modo a facilitar o procedimento. Após 1 a 2 minutos da aplicação do spray anestésico, o tubo endotraqueal deve ser inserido através do diastema e posicionado na entrada da laringe (Varga, 2014a). A presença de condensação no tubo ou a evidência de sons respiratórios mais audíveis indicam que o tubo se encontra corretamente posicionado na entrada da laringe (Flecknell, 1998a). A partir deste momento, o médico veterinário deve avançar lentamente e cuidadosamente o tubo endotraqueal através da laringe e traqueia, durante os momentos de inspiração do animal. A observação e auscultação simultânea da respiração do paciente são essenciais para um posicionamento correto do tubo endotraqueal (Varga, 2014a).

Uma perda de condensação, a ausência de sons respiratórios e o aumento da resistência à passagem do tubo endotraqueal indicam que este não se encontra corretamente posicionado na laringe, mas sim no esófago (Flecknell, 1998a). O trauma da glote é um efeito colateral comum desta técnica de intubação (Longley, 2008d).

1.4.5.2. Intubação com visualização direta da laringe

Em coelhos de grandes dimensões, a laringe pode ser visualizada com o auxílio de um otoscópio (Figura), laringoscópio ou endoscópio. Os otoscópios, laringoscópios de Wisconsin (tamanho 0 – 1) projetados para uso pediátrico ou o laringoscópio de Flecknell, projetado especificamente para coelhos, são todos adequados para realização de intubação endotraqueal nesta espécie. No entanto e mesmo com equipamento específico, nem sempre é possível visualizar a laringe em raças pequenas de coelhos (Varga, 2014a).

Após o posicionamento correto do animal em decúbito dorsal ou esternal com o pescoço em hiperextensão, deve-se afastar cuidadosamente a língua e o palato mole, com auxílio da extremidade distal do tubo endotraqueal, o que permitirá a visualização direta da entrada triangular que é característica da laringe. O tubo endotraqueal pode, deste modo passar através do otoscópio pela laringe até chegar à traqueia (Flecknell, 2009). Um cateter urinário de pequeno calibre (3 – 5 F) pode ser inserido através do tubo endotraqueal, antes da inserção do mesmo na laringe, servindo de guia para o correto do posicionamento do tubo endotraqueal. A partir deste momento, o médico veterinário deve avançar lentamente e cuidadosamente o tubo endotraqueal através da laringe e traqueia, durante os momentos de inspiração do animal (Varga, 2014a). A evidência de sons respiratórios mais audíveis e a presença do reflexo de tosse indicam que o tubo se encontra corretamente posicionado na traqueia (Flecknell, 1998a).

Caso não seja possível a intubação endotraqueal, podem ser utilizadas máscaras faciais (Figura 5) para administração de oxigénio pré-operatório e agentes anestésicos voláteis. As máscaras faciais, utilizadas em Medicina Veterinária, possuem uma forma cónica que permite acomodar a maxila dos carnívoros (Longley, 2008d). Estas devem acoplar-se adequadamente à face do paciente,



Figura 5 – Máscaras faciais de vários tamanhos. Adaptado de Longley, (2008).

de forma a evitar a fuga do anestésico e posterior contaminação da equipa cirúrgica, não devendo, de igual forma, obstruir a boca ou o nariz (Flecknell, 2009). Relativamente aos coelhos e dado que estes possuem uma capacidade pulmonar reduzida, devem ser utilizadas máscaras faciais de pequeno volume, de forma a reduzir o espaço morto (Longley, 2008d). Além disso, estas máscaras devem ser constituídas de um material transparente, que permita a monitorização da coloração das mucosas e da respiração do animal anestesiado (Varga, 2014a).

2. Objetivos

O presente estudo teve como principal objetivo comparar os efeitos clínicos ao longo do tempo de anestesia em coelhos de estimação submetidos a dois protocolos anestésicos distintos.

O Protocolo 1 corresponde a uma combinação tripla que inclui a medetomidina, ketamina e buprenorfina. O Protocolo 2 corresponde à combinação de Hypnorm® (produto licenciado para neuroleptoanalgesia em coelhos, que resulta da combinação de citrato de fentanil com fluanisona mas apenas comercializado no Reino Unido), juntamente com midazolam e buprenorfina. Em ambos os protocolos, foi utilizado o isoflurano como anestésico volátil para manutenção da anestesia.

Em detalhe, este estudo teve como objetivos específicos a comparação dos parâmetros clínicos: cardiorrespiratórios (frequência cardíaca e frequência respiratória), temperatura corporal e saturação de hemoglobina periférica em oxigénio (SPO₂) entre diferentes momentos anestésicos de cada um dos protocolos de forma independente, como também nos diferentes momentos anestésicos entre os dois protocolos anestésicos, independentemente.

3. Materiais e Métodos

3.1. População de estudo

Para a realização do presente estudo foram utilizados coelhos de estimação saudáveis submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos, como castração e esterilização, com recurso a dois protocolos anestésicos (Protocolo 1 e 2) de rotina implementados no *Rosemary Lodge Veterinary Hospital* situado em Bath, no Reino Unido, no período compreendido entre Outubro de 2017 e início de Abril de 2018.

Previamente à admissão dos coelhos na instituição hospitalar, foi requisitado a cada tutor a assinatura de um termo de consentimento para anestesia, com o intuito de esclarecer os principais aspetos e riscos relacionados com o procedimento anestésico/cirúrgico, autorizando a realização do mesmo.

Os coelhos foram distribuídos aleatoriamente por 2 grupos, cada um correspondendo a um protocolo anestésico diferente. O número mínimo de animais que foi alocado a cada grupo foi definido com base em estudos piloto e em referências bibliográficas de estudos similares (Flecknell & Mitchell, (1984); Flecknell *et al.*, (1989); Hedenqvist, Roughan, Orr & Antunes, (2001); Henke *et al.*, (2005); Schroeder & Smith, (2011); Lima *et al.*, (2014)).

Todos os dados foram recolhidos durante o estágio, sempre sob a supervisão do médico veterinário e/ou enfermeiro veterinário responsável.

Aquando da observação do procedimento anestésico, os membros da equipa responsável pela monitorização do procedimento desconheciam o protocolo implementado no animal.

Este estudo foi previamente submetido à Comissão de Ética e Bem-estar Animal da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, tendo obtido aprovação.

3.1.1. Critérios de inclusão

Os coelhos incluídos neste estudo não apresentavam qualquer história clínica pregressa de afeções médicas e, aquando da sua apresentação no hospital veterinário era realizado um exame físico completo que incluiu a avaliação do animal à distância, inspeção da cavidade oral, condutos auditivos externos e do pêlo, auscultação torácica com avaliação da frequência cardíaca e respiratória, bem como o despiste de afeções cardíacas ou respiratórias, palpação e auscultação abdominal para avaliação da motilidade gastrointestinal e despiste de massas ou outras afeções clínicas, avaliação do estado de hidratação através da observação da coloração, brilho e humidade das mucosas, do tempo de repleção capilar, do grau de afundamento do globo ocular, opacidade da córnea e do tempo de reposição da prega de pele e, por fim, a medição da temperatura retal.

Deste modo, a amostra utilizada no presente estudo foi constituída por coelhos de estimação saudáveis à realização do exame físico completo, com idades compreendidas entre os 3 meses e os 5 anos, de ambos os sexos e de diferentes raças.

3.1.2. Critérios de não inclusão e exclusão:

Os coelhos previamente diagnosticados com afeções médicas, sob o efeito de medicação prévia ou idosos (> 7 anos de vida) foram excluídos do presente estudo. Posteriormente, coelhos que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos que não necessitaram de isoflurano como anestésico volátil de manutenção ou que evidenciaram alterações dos parâmetros fisiológicos compatíveis com potenciais reações anestésicas, foram de igual forma excluídos da amostra em estudo.

3.2. Preparação do animal e Anestesia:

Aquando da receção dos coelhos no hospital veterinário, foi efetuado um exame físico completo com mínima contenção para recolha dos valores basais de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), estado de hidratação e temperatura retal. De igual forma, todos os coelhos foram colocados numa balança digital, de modo a obter o seu peso corporal, garantindo deste modo o cálculo correto de doses a administrar de fármacos injetáveis, como também, uma monitorização pós-cirúrgica do seu peso corporal.

Posteriormente, os coelhos foram alojados em gaiolas com dimensões adequadas, num ambiente calmo, afastado de predadores (cães e gatos), com temperaturas controladas e compreendidas entre os 15°C e 21°C, tendo sempre à sua disposição *pellets* comerciais, verduras frescas e água *ad libitum*, como pode ser observado na **Figura 6** e **Figura 7**.



Figura 6 – Alojamento adequado, com disposição de verduras frescas, feno e água *ad libitum*. Foto da autoria da própria.



Figura 7 – Alojamento em gaiolas com dimensões adequadas, em ambiente calmo, com disposição de verduras e substrato adequado. Adaptado de Walter, (2014).

Previamente à implementação do protocolo anestésico, procedeu-se à tricotomia da face dorsal orelha, limpeza assética da pele e posterior aplicação tópica de lidocaína (Lidocaine %% m/m Ointment, Teva, UK), com o objetivo de providenciar analgesia local e, consequentemente, facilitar a colocação do cateter endovenoso na veia marginal da orelha.

Subsequentemente à administração da pré-medicação, procedeu-se à aplicação de um cateter endovenoso de 26 Gauge (VetCath, Meditrade, Itália) na veia marginal da orelha, para posterior administração de fármacos injetáveis ou de fluidoterapia.

Aquando da indução anestésica e após evidência de relaxamento mandibular adequado, procedeu-se à pulverização de lidocaína (Intubeaze, Dechra Veterinary Products, UK) na laringe, com o intuito de reduzir a ocorrência de laringospasmo e facilitar a realização da técnica de intubação endotraqueal “cega”, com recurso a um tubo endotraqueal sem *cuff* de 2,0 mm. Nos casos em que não foi possível intubar após 3 tentativas, procedeu-se à colocação de uma máscara facial previamente acoplada ao sistema anestésico *Ayre's T-piece* para administração inicial de oxigénio, numa taxa de 2-3 L/min (**Figura 8**).



Figura 8 – Máscara facial adequadamente acoplada à face do paciente, bem como ao sistema anestésico *Ayre's T-piece* para administração inicial de oxigénio. Foto da autoria da própria.

Antes, durante e após a anestesia, foram aplicadas lágrimas artificiais (Viscotears® Liquid Gel, Alcon Laboratories Ltd, UK), de modo a proteger as superfícies córneas do animal anestesiado. A sua aplicação torna-se particularmente importante quando os olhos do animal anestesiado estão expostos aos anestésicos voláteis através da máscara facial ou quando é utilizada a ketamina na combinação anestésica, uma vez que as pálpebras permanecem abertas.

A anestesia geral foi mantida com isoflurano entre 0,25 a 2% (IsoFlo®, Zoetis UK Limited, UK), em oxigénio, numa taxa de 2-3 L/min, considerando o intervalo de referência de volume tidal para coelhos (4-6 ml/kg).

Durante todo o procedimento de preparação do paciente, consequente pré-medicação, indução e manutenção anestésica, foi utilizado um tapete elétrico como fonte de aquecimento,

coberto por um resguardo descartável, com o intuito de evitar a ocorrência de queimaduras por contato.

Após o término de cada procedimento cirúrgico eletivo, procedeu-se à administração lenta IV de 10-20 ml/kg de fluídos cristaloides (Vetivex® 11, Dechra Veterinary Products, UK) aquecidos a cada coelho, enquanto o animal se encontrava em recuperação numa incubadora com temperatura (23-24°C) e humidade (50-60%) controladas e adequadas à espécie.

Por fim e não menos importante, administrou-se a cada coelho, um procinético com o intuito de promover a motilidade gastrointestinal, evitando deste modo o desenvolvimento de íleo pós-anestésico, efeito adverso frequentemente observado no pós-cirúrgico de coelhos. Como tal, foi administrada uma dose SC de 0,5 mg/kg de metoclopramida (Emepid®, CEVA, UK). Além disso, foi administrada uma dose SC de 0,5 mg/kg de meloxicam (Metacam®, Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, UK), um anti-inflamatório não esteroide (AINE), com o objetivo de diminuir a inflamação e providenciar analgesia pós-cirúrgica.

3.3. Protocolos Anestésicos:

No presente estudo, as doses farmacológicas utilizadas nos protocolos anestésicos tiveram como base os valores de referência presentes na **Tabela 23** em **Anexos**.

Os fármacos e respetivas doses utilizadas no Protocolo 1 tiveram como base a combinação tripla sugerida, no entanto, foi utilizada a buprenorfina como componente analgésica invés do butorfanol, contrariando o documentado por Varga, (2014) e demonstrado na **Tabela 23**. Os constituintes farmacológicos referentes ao Protocolo 1 foram administrados simultaneamente por via SC.

Após o término do procedimento cirúrgico eletivo, a ação anestésica conferida pela combinação farmacológica referente ao Protocolo 1 foi revertida através da administração IM do agente reversor da medetomidina, atipamezol (Antisedan®, Vetoquinol UK Ltd, UK), na formulação injetável com concentração 5 mg/ml, na dose de 0,72 mg/kg.

Protocolo 1:

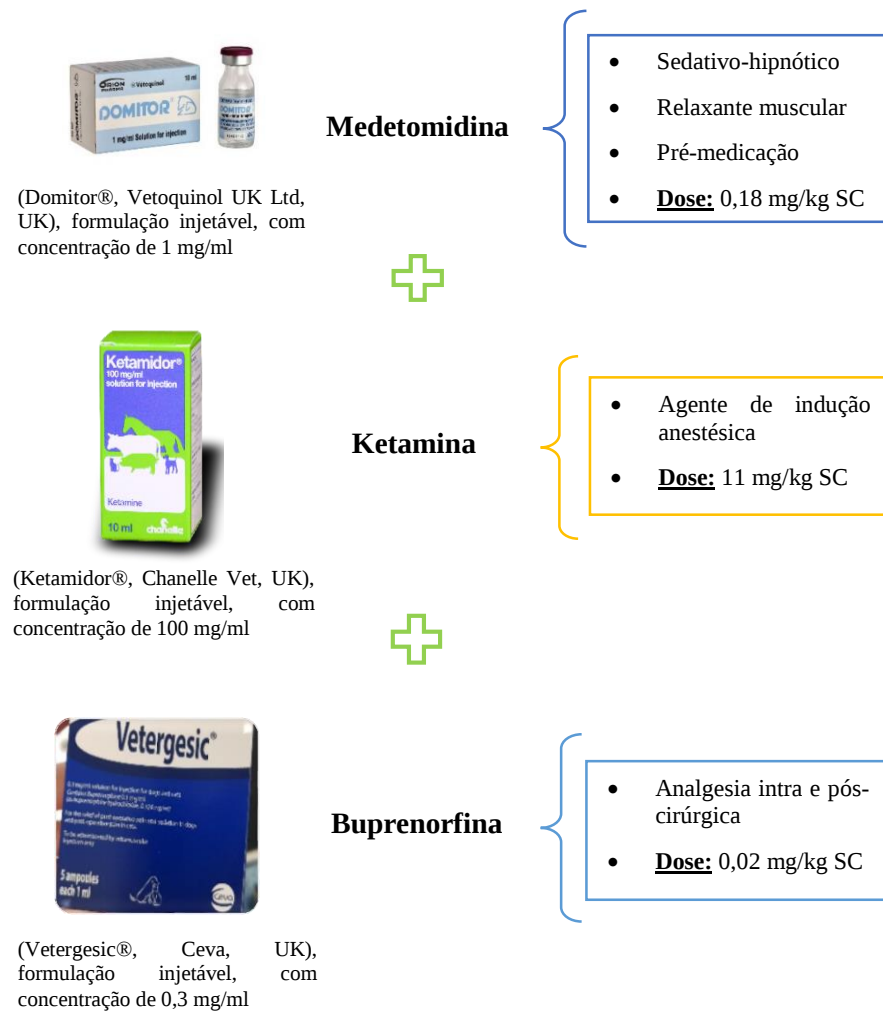


Figure 9 – Diagrama explicativo da combinação farmacológica referente ao Protocolo 1.

Protocolo 2:

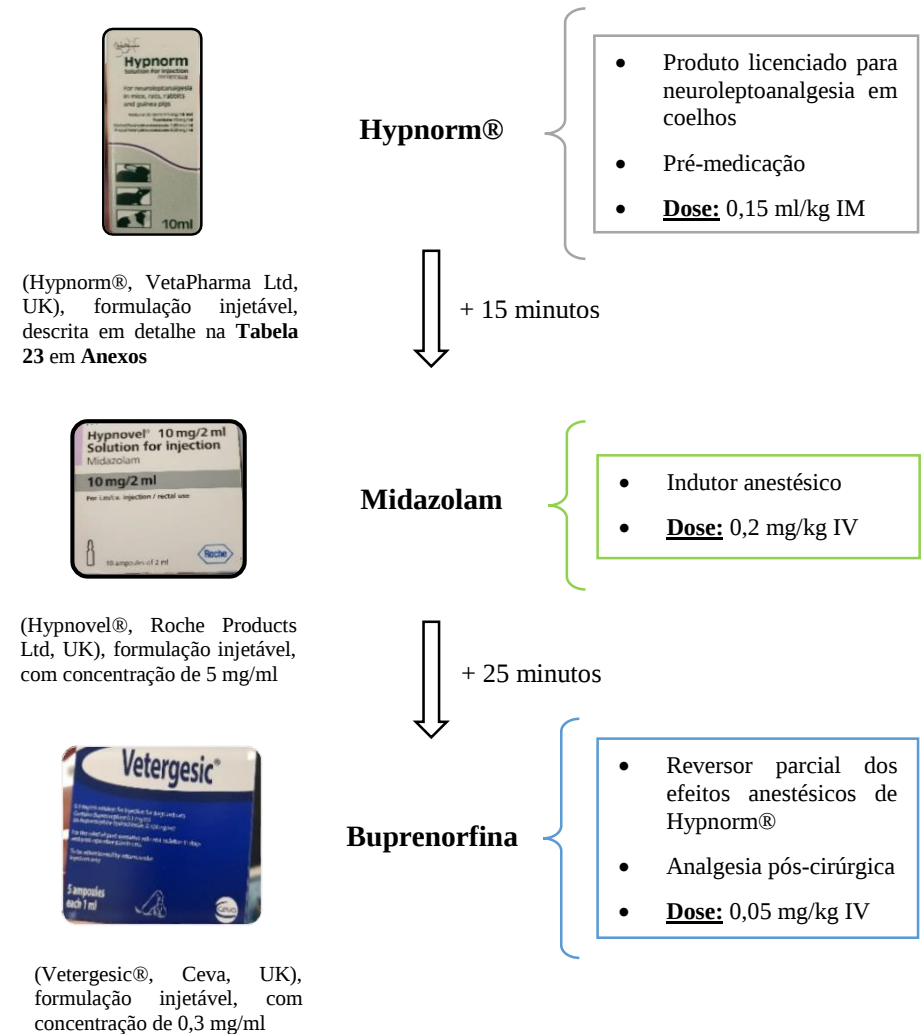


Figure 10 – Diagrama explicativo da combinação farmacológica referente ao Protocolo 2.

3.4. Monitorização Anestésica:

A monitorização de todos os casos foi realizada, sob supervisão, pela equipa anestésica e cirúrgica que se encontravam cegos ao protocolos instituído.

Aquando da indução anestésica e até ao momento pós-anestésico de recuperação do reflexo de postura, foram monitorizados e anotados os seguintes parâmetros fisiológicos em intervalos de 5 minutos: Frequência Cardíaca (FC, [bpm]), Frequência Respiratória (FR, [rpm]), Saturação de hemoglobina periférica em O₂ (SPO₂, [%]) e temperatura retal (TEMP, [C°]), tendo-se estabelecido como tempo limite de análise 35 minutos, para permitir a significância da amostra. Foi incluído um último registo 30 minutos após o momento de reversão anestésica.

Na monitorização do SPO₂ foi utilizado um pulsioxímetro (EDAN H100B Manual, USA). Para monitorização da FC foi utilizado um estetoscópio (Littmann® Cardiology IV™, 3M Health Care, USA). Os valores de FR foram obtidos através da observação direta dos movimentos torácicos. A temperatura corporal foi obtida com recurso à colocação um termómetro digital por via retal.

No presente estudo foram considerados 9 momentos anestésicos, descritos na **Tabela 4**, os quais foram monitorizados de 5 em 5 minutos após o início da indução, à exceção do último momento.

Tabela 4 – Descrição dos momentos anestésicos considerados no presente estudo.

Momentos Anestésicos	Descrição
T0	Valores basais/pré-anestésico
T1	Indução anestésica
T2	Intubação / Colocação da máscara facial
T3	5 minutos após o início da manutenção anestésica
T4	10 minutos após o início da manutenção anestésica
T5	15 minutos após o início da manutenção anestésica
T6	Fim da manutenção anestésica e momento de administração de reversor anestésico
T7	Extubação / Remoção da máscara facial
T8	Momento pós-anestésico de recuperação do reflexo de postura
T9	Após 30 minutos do fim da anestesia

3.5. Análise estatística

Todos os dados obtidos foram introduzidos numa folha de dados do Microsoft Excel 2016 (Microsoft Office, EUA) para posterior análise estatística com recurso ao programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, versão 22.0). As variáveis em estudo, nomeadamente, a FC, FR, SPO₂ e temperatura retal (TEMP), são variáveis quantitativas.

A análise estatística descritiva visou a caracterização da amostra e das variáveis em estudo (Field, 2018).

A análise estatística inferencial visou a comparação das médias dos valores das variáveis em estudo nos diferentes momentos anestésicos, para cada um dos protocolos de forma independente, bem como, a comparação dos valores médios de cada variável entre os dois protocolos anestésicos e em cada momento anestésico, independentemente.

Atendendo aos objetivos do presente estudo, serão somente apresentados os resultados de maior relevância estatística. Para a interpretação dos resultados considerou-se, sempre, um nível de significância de 95% ($p < 0,05$).

4. Resultados

4.1. Descrição da amostra estudada

A amostra estudada era composta por 18 coelhos de estimação saudáveis da espécie *Oryctolagus cuniculus*, 10 fêmeas e 8 machos, de diversas raças, com peso compreendido entre 0,720 kg e 2,120 kg e idades compreendidas entre os 3 meses e 1 ano, que foram submetidos a intervenções cirúrgicas preventivas no Hospital Veterinário *Rosemary Lodge* em Bath, entre Outubro de 2017 e início de Abril de 2018.

Esta amostra foi dividida em dois grupos: 13 coelhos (n=13) foram anestesiados com a combinação referente ao Protocolo 1 e 5 coelhos (n=5) foram anestesiados com a combinação referente ao Protocolo 2.

Relativamente à intubação endotraqueal, dos 18 coelhos de estimação em estudo apenas 2 foram intubados com sucesso correspondendo a uma taxa de insucesso de 88,9%.

Antes e durante o estudo, os animais foram alojados em gaiolas com dimensões adequadas, num ambiente calmo, afastado de predadores (cães e gatos), com temperaturas controladas e compreendidas entre os 15°C e 21°C e com *pellets* comerciais, verduras frescas e água *ad libitum*.

4.2. Análise Estatística Descritiva

Na apresentação dos resultados foi considerada a denominação dos momentos anestésicos descritos na **Tabela 4** previamente referida na seção de M&M.

A **Tabela 5** descreve a média e desvio padrão dos valores da FC, bem como o seu valor mínimo e máximo, para cada momento anestésico, referente à amostra submetida ao Protocolo 1.

Tabela 5 – Estatística Descritiva referente à variável frequência cardíaca (FC), para a amostra submetida ao Protocolo 1 (n=13).

Parâmetro	Momento Anestésico	Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança de 95%		Mínimo	Máximo
				Limite inferior	Limite superior		
FC (bpm)	T0	223,080	25,944	207,400	238,750	200	250
	T1	172,920	17,217	162,520	183,330	144	200
	T2	174,460	22,718	160,730	188,190	128	220
	T3	173,080	14,390	164,380	181,770	154	200
	T4	176,000	15,748	166,480	185,520	144	200
	T5	171,310	22,329	157,810	184,800	120	200
	T6	183,380	17,347	172,900	193,870	140	200
	T7	192,460	20,496	180,080	204,850	168	250
	T8	199,850	31,257	180,960	218,730	152	250
	T9	216,460	28,333	199,340	233,580	180	250

A **Tabela 6** descreve a média e desvio padrão dos valores da FR, bem como o seu valor mínimo e máximo, para cada momento anestésico, referente à amostra submetida ao Protocolo 1.

Tabela 6 – Estatística Descritiva referente à variável frequência respiratória (FR), para a amostra submetida ao Protocolo 1 (n=13).

Parâmetro	Momento Anestésico	Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança de 95%		Mínimo	Máximo
				Limite inferior	Limite superior		
FR (rpm)	T0	86	18,129	75,040	96,960	62	120
	T1	44,310	16,770	34,170	54,440	20	80
	T2	36,920	17,750	26,200	47,650	16	80
	T3	32,310	13,512	24,140	40,470	16	56
	T4	32,310	15,871	22,720	41,900	16	64
	T5	39,380	16,641	29,330	49,440	16	80
	T6	53,850	19,087	42,310	65,380	28	80
	T7	69,850	24,419	55,090	84,600	28	120
	T8	81,850	19,773	69,900	93,790	40	120
	T9	76,850	19,493	65,070	88,630	55	120

A **Tabela 7** descreve a média e desvio padrão dos valores da TEMP, bem como o seu valor mínimo e máximo, para cada momento anestésico, referente à amostra submetida ao Protocolo 1.

Tabela 7 – Estatística Descritiva referente à variável temperatura retal (TEMP), para a amostra submetida ao Protocolo 1 (n=13).

Parâmetro	Momento Anestésico	Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança de 95%		Mínimo	Máximo
				Limite inferior	Limite superior		
TEMP (C°)	T0	39,023	0,563	38,683	39,363	38,0	39,9
	T1	38,977	0,564	38,636	39,318	38,0	39,9
	T2	38,900	0,593	38,542	39,258	38,0	39,9
	T3	38,546	0,686	38,131	38,961	37,0	39,7
	T4	38,131	0,557	37,794	38,468	37,0	39,0
	T5	37,338	0,985	36,744	37,933	35,3	38,5
	T6	37,285	1,033	36,661	37,909	35,3	38,5
	T7	37,369	1,112	36,698	38,041	35,3	38,8
	T8	37,423	1,134	36,738	38,108	35,3	38,8
	T9	37,662	0,887	37,126	38,197	36,0	39,0

A **Tabela 8** descreve a média e desvio padrão dos valores de SPO₂, bem como o seu valor mínimo e máximo, para cada momento anestésico, referente à amostra submetida ao Protocolo 1.

Tabela 8 – Estatística Descritiva referente à variável saturação de hemoglobina periférica em oxigénio (SPO₂), para a amostra submetida ao Protocolo 1 (n=13)

Parâmetro	Momento Anestésico	Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança de 95%		Mínimo	Máximo
				Limite inferior	Limite superior		
SPO ₂ (%)	T0	100	0	100	100	100	100
	T1	100	0	100	100	100	100
	T2	99,850	0,555	99,500	100,200	98	100
	T3	100	0	100	100	100	100
	T4	100	0	100	100	100	100
	T5	100	0	100	100	100	100
	T6	100	0	100	100	100	100
	T7	100	0	100	100	100	100
	T8	100	0	100	100	100	100
	T9	100	0	100	100	100	100

A **Tabela 9** descreve a média e desvio padrão dos valores da FC, bem como o seu valor mínimo e máximo, para cada momento anestésico, referente à amostra submetida ao Protocolo 2.

Tabela 9 – Estatística Descritiva referente à variável frequência cardíaca (FC), para a amostra submetida ao Protocolo 2 (n=5).

Parâmetro	Momento Anestésico	Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança de 95%		Mínimo	Máximo
				Limite inferior	Limite superior		
FC (bpm)	T0	250,000	0,000	250,000	250,000	250	250
	T1	198,800	32,360	158,620	238,980	164	250
	T2	198,800	32,360	158,620	238,980	164	250
	T3	206,000	29,665	169,170	242,830	180	250
	T4	217,200	39,233	168,490	265,910	156	250
	T5	244,400	40,949	193,560	295,240	192	300
	T6	244,000	53,666	177,370	310,630	180	300
	T7	192,800	13,971	175,450	210,150	168	200
	T8	195,200	8,672	184,430	205,970	180	200
	T9	192,000	13,856	174,790	209,210	168	200

A **Tabela 10** descreve a média e desvio padrão dos valores da FR, bem como o seu valor mínimo e máximo, para cada momento anestésico, referente à amostra submetida ao Protocolo 2.

Tabela 10 – Estatística Descritiva referente à variável frequência respiratória (FR), para a amostra submetida ao Protocolo 2 (n=5).

Parâmetro	Momento Anestésico	Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança de 95%		Mínimo	Máximo
				Limite inferior	Limite superior		
FR (rpm)	T0	126,400	24,100	96,480	156,320	100	144
	T1	61,600	18,022	39,220	83,980	48	92
	T2	35,200	17,527	13,440	56,960	16	48
	T3	31,400	14,484	13,420	49,380	16	48
	T4	33,200	10,159	20,590	45,810	20	48
	T5	32,800	9,445	21,070	44,530	22	48
	T6	36,000	10,100	23,460	48,540	22	48
	T7	106,800	34,514	63,950	149,650	72	144
	T8	93,200	28,341	58,010	128,390	52	120
	T9	78,400	18,676	55,210	101,590	56	92

A **Tabela 11** descreve a média e desvio padrão dos valores da TEMP, bem como o seu valor mínimo e máximo, para cada momento anestésico, referente à amostra submetida ao Protocolo 2.

Tabela 11 – Estatística Descritiva referente à variável temperatura retal (TEMP), para a amostra submetida ao Protocolo 2 (n=5).

Parâmetro	Momento Anestésico	Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança de 95%		Mínimo	Máximo
				Limite inferior	Limite superior		
TEMP (C°)	T0	39,000	0,212	38,737	39,263	38,7	39,2
	T1	39,000	0,212	38,737	39,263	38,7	39,2
	T2	38,900	0,245	38,596	39,204	38,6	39,2
	T3	38,740	0,152	38,552	38,928	38,6	39,0
	T4	38,500	0,187	38,268	38,732	38,3	38,7
	T5	38,220	0,342	37,795	38,645	37,8	38,7
	T6	37,700	0,500	37,079	38,321	37,2	38,4
	T7	37,660	0,518	37,017	38,303	37,2	38,4
	T8	37,680	0,507	37,051	38,309	37,2	38,4
	T9	37,740	0,488	37,134	38,346	37,0	38,2

A **Tabela 12** descreve a média e desvio padrão dos valores de SPO₂, bem como o seu valor mínimo e máximo, para cada momento anestésico, referente à amostra submetida ao Protocolo 2.

Tabela 12 – Estatística Descritiva referente à variável saturação de hemoglobina periférica em oxigénio (SPO₂), para a amostra submetida ao Protocolo 2 (n=5).

Parâmetro	Momento Anestésico	Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança de 95%		Mínimo	Máximo
				Limite inferior	Limite superior		
SPO ₂ (%)	T0	100	0	100	100	100	100
	T1	100	0	100	100	100	100
	T2	100	0	100	100	100	100
	T3	100	0	100	100	100	100
	T4	98,600	2,191	95,880	101,300	95	100
	T5	99,800	0,447	99,240	100,400	99	100
	T6	99,800	0,447	99,240	100,400	99	100
	T7	100	0	100	100	100	100
	T8	100	0	100	100	100	100
	T9	100	0	100	100	100	100

4.3. Análise Estatística Inferencial

Posteriormente, procedeu-se à comparação das médias dos valores das 4 variáveis em estudo (FC, FR, SPO₂, TEMP) nos diferentes momentos anestésicos, para cada um dos protocolos de forma independente, recorrendo ao teste estatístico ANOVA. Esta análise visa, fundamentalmente, verificar se existe uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre as médias dos valores de cada variável em estudo nos momentos anestésicos considerados, para cada um dos protocolos anestésicos, individualmente (Field, 2018).

Protocolo 1:

Relativamente à amostra submetida ao Protocolo 1, o teste ANOVA permitiu encontrar diferenças significativas a 95% entre as médias de FC ($F(9, 120) = 9.582, p < 0,000$), entre as médias de FR ($F(9, 120) = 17.559, p < 0,000$) e entre as médias de TEMP ($F(9, 120) = 9.909, p < 0,000$).

Não foram encontradas diferenças significativas para a variável SPO₂.

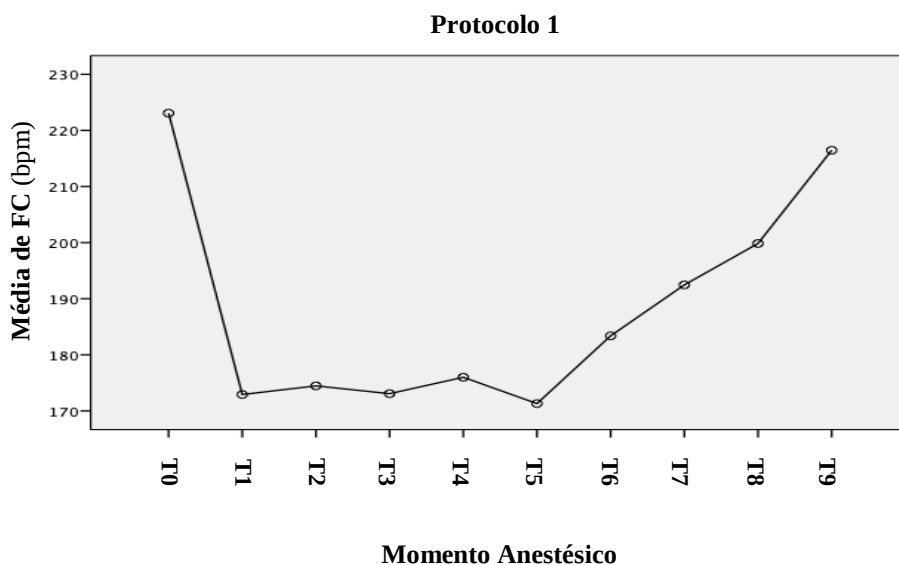


Gráfico 4 - Média de FC ao longo dos momentos anestésicos referente ao Protocolo 1.

Os testes de *post-hoc* de Tukey HSD sugerem que existem diferenças significativas entre diferentes momentos anestésicos par a par, relativamente à variável FC na amostra submetida ao Protocolo 1, de acordo com o indicado na **Tabela 13**. O **Gráfico 4** corresponde à linha temporal da evolução da média da FC, ao longo dos momentos anestésicos referentes ao Protocolo 1, e permite uma mais fácil visualização da evolução deste parâmetro e das diferenças significativas salientadas na **Tabela 13**.

Tabela 13 – Comparação dos pares de momentos anestésicos, relativamente à variável FC na amostra submetida ao Protocolo 1. A “Diferença média” é expressa em (média da diferença $\pm$ desvio padrão). A significância considerada é $p < 0,05$.

Par	Diferença média	Significância (p)	Par	Diferença média	Significância (p)
T0 – T1	50.154 $\pm$ 8,718	< 0,000	T1 – T9	-43.538 $\pm$ 8,718	< 0,000
T0 – T2	48.615 $\pm$ 8,718	< 0,000	T2 – T9	-42 $\pm$ 8,718	< 0,000
T0 – T3	50 $\pm$ 8,718	< 0,000	T3 – T9	-43.385 $\pm$ 8,718	< 0,000
T0 – T4	47.077 $\pm$ 8,718	< 0,000	T4 – T9	-40.462 $\pm$ 8,718	< 0,000
T0 – T5	51.769 $\pm$ 8,718	< 0,000	T5 – T8	-28.538 $\pm$ 8,718	= 0,043
T0 – T6	39.692 $\pm$ 8,718	= 0,001	T5 – T9	-45.154 $\pm$ 8,718	< 0,000
T0 – T7	30.615 $\pm$ 8,718	= 0,021	T6 – T9	-33.077 $\pm$ 8,718	= 0,009

As diferenças médias dos restantes pares não são significativas, para a variável FC.

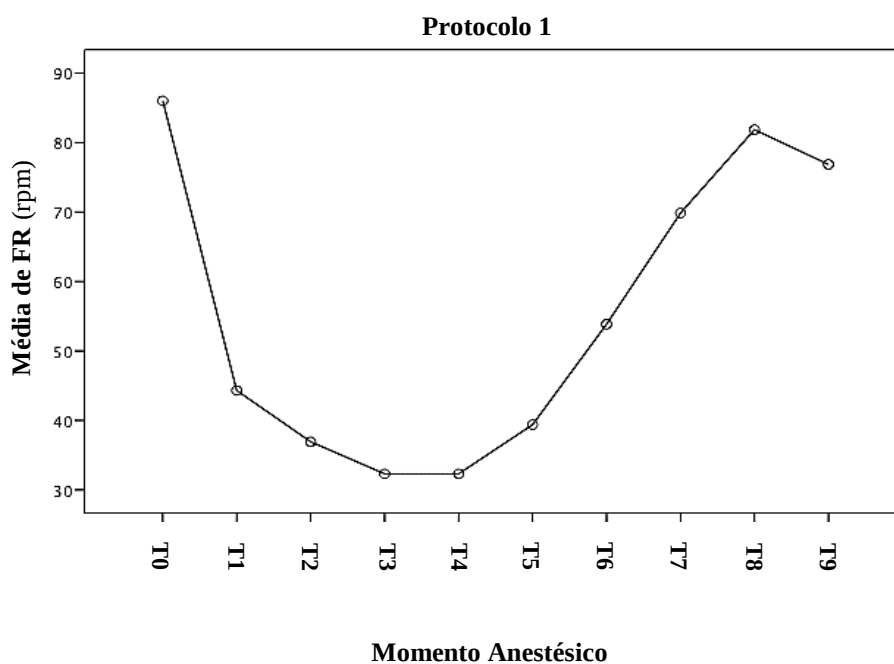


Gráfico 5 - Média de FR ao longo dos momentos anestésicos referente ao Protocolo 1.

Os testes de *post-hoc* de Tukey HSD sugerem que existem diferenças significativas entre diferentes momentos anestésicos par a par, relativamente à variável FR na amostra submetida ao Protocolo 1, de acordo com o indicado na **Tabela 14**. O **Gráfico 5** corresponde à linha temporal da evolução da média da FR, ao longo dos momentos anestésicos referentes ao Protocolo 1, e permite uma mais fácil visualização da evolução deste parâmetro e das diferenças significativas salientadas na **Tabela 14**.

Tabela 14 - Comparação dos pares de momentos anestésicos, relativamente à variável FR na amostra submetida ao Protocolo 1. A “Diferença média” é expressa em (média da diferença $\pm$ desvio padrão). A significância considerada é $p < 0,05$.

Par	Diferença média	Significância (p)	Par	Diferença média	Significância (p)
T0 – T1	41.692 $\pm$ 7,198	< 0,000	T2 – T9	-39.923 $\pm$ 7,198	< 0,000
T0 – T2	49.077 $\pm$ 7,198	< 0,000	T3 – T7	-37.538 $\pm$ 7,198	< 0,000
T0 – T3	53.692 $\pm$ 7,198	< 0,000	T3 – T8	-49.538 $\pm$ 7,198	< 0,000
T0 – T4	53.692 $\pm$ 7,198	< 0,000	T3 – T9	-44.538 $\pm$ 7,198	< 0,000
T0 – T5	46.615 $\pm$ 7,198	< 0,000	T4 – T7	-37.538 $\pm$ 7,198	< 0,000
T0 – T6	32.154 $\pm$ 7,198	= 0,001	T4 – T8	-49.538 $\pm$ 7,198	< 0,000
T1 – T7	-25.538 $\pm$ 7,198	= 0,019	T4 – T9	-44.538 $\pm$ 7,198	< 0,000
T1 – T8	-37.538 $\pm$ 7,198	< 0,000	T5 – T7	-30.462 $\pm$ 7,198	= 0,002
T1 – T9	-32.538 $\pm$ 7,198	= 0,001	T5 – T8	-42.462 $\pm$ 7,198	< 0,000
T2 – T7	-32.923 $\pm$ 7,198	< 0,000	T5 – T9	-37.462 $\pm$ 7,198	< 0,000
T2 – T8	-44.923 $\pm$ 7,198	< 0,000	T6 – T8	-28 $\pm$ 7,198	= 0,006

As diferenças médias dos restantes pares não são significativas, para a variável FR.

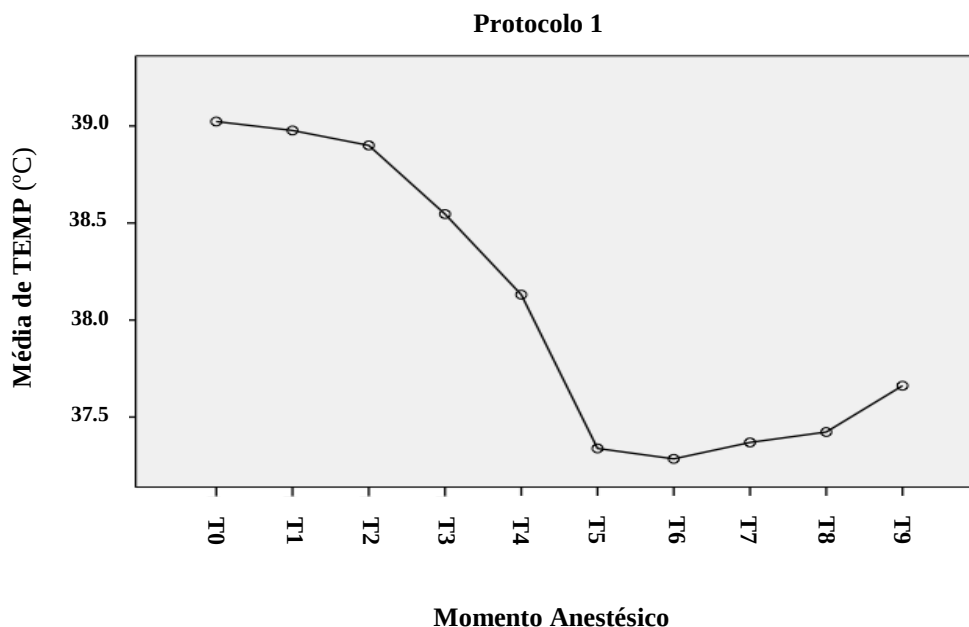


Gráfico 6 - Média de TEMP ao longo dos momentos anestésicos referente ao Protocolo 1.

Os testes de *post-hoc* de Tukey HSD sugerem que existem diferenças significativas entre diferentes momentos anestésicos par a par, relativamente à variável TEMP na amostra submetida ao Protocolo 1, de acordo com o indicado na **Tabela 15**. O **Gráfico 6** corresponde à linha temporal da evolução da média da TEMP, ao longo dos momentos anestésicos referentes ao Protocolo 1, e permite uma mais fácil visualização da evolução deste parâmetro e das diferenças significativas salientadas na **Tabela 15**.

Tabela 15 - Comparação dos pares de momentos anestésicos, relativamente à variável TEMP na amostra submetida ao Protocolo 1. A “Diferença média” é expressa em (média da diferença $\pm$ desvio padrão). A significância considerada é $p < 0,05$.

Par	Diferença média	Significância (p)	Par	Diferença média	Significância (p)
T0 – T5	1.685 $\pm$ 0,331	< 0,000	T2 – T5	1.562 $\pm$ 0,331	< 0,000
T0 – T6	1.738 $\pm$ 0,331	< 0,000	T2 – T6	1.615 $\pm$ 0,331	< 0,000
T0 – T7	1.654 $\pm$ 0,331	< 0,000	T2 – T7	1.531 $\pm$ 0,331	< 0,000
T0 – T8	1.600 $\pm$ 0,331	< 0,000	T2 – T8	1.477 $\pm$ 0,331	= 0,001
T0 – T9	1.362 $\pm$ 0,331	= 0,003	T2 – T9	1.238 $\pm$ 0,331	= 0,010
T1 – T5	1.638 $\pm$ 0,331	< 0,000	T3 – T5	1.208 $\pm$ 0,331	= 0,014
T1 – T6	1.692 $\pm$ 0,331	< 0,000	T3 – T6	1.262 $\pm$ 0,331	= 0,008
T1 – T7	1.608 $\pm$ 0,331	< 0,000	T3 – T7	1.177 $\pm$ 0,331	= 0,018
T1 – T8	1.554 $\pm$ 0,331	< 0,000	T3 – T8	1.123 $\pm$ 0,331	= 0,030
T1 – T9	1.315 $\pm$ 0,331	= 0,005			

A média da TEMP do T4 não é estatisticamente diferente de qualquer um dos momentos anestésicos em estudo. As diferenças médias dos restantes pares não são significativas, para a variável TEMP.

Protocolo 2:

Relativamente à amostra submetida ao Protocolo 2, o teste ANOVA permitiu encontrar diferenças significativas a 95% entre as médias da FC ($F(9, 40) = 2.881, p = 0,010$), entre as médias da FR ($F(9, 40) = 15.581, p < 0,000$) e entre as médias da TEMP ($F(9, 40) = 12.646, p = 0,000$).

Não foram encontradas diferenças significativas para a variável SPO₂.

Os testes *post-hoc* de Tukey HSD não revelaram diferenças significativas apesar do resultado do teste ANOVA. Sugere-se que as diferenças médias relevantes (e que terão resultado num teste ANOVA significativo) encontram-se entre os seguintes pares de momentos

anestésicos: T0 e T1, com valor de aproximadamente 52 (51,200) bpm; T1 e T5, com o valor de aproximadamente 46 (-45,600) bpm; T6 e T7, com o valor de aproximadamente 52 (51,200) bpm, de acordo com o demonstrado no **Gráfico 7**. O **Gráfico 7** corresponde à linha temporal da evolução da média da FC, ao longo dos momentos anestésicos referentes ao Protocolo 2, e permite uma mais fácil visualização da evolução deste parâmetro.

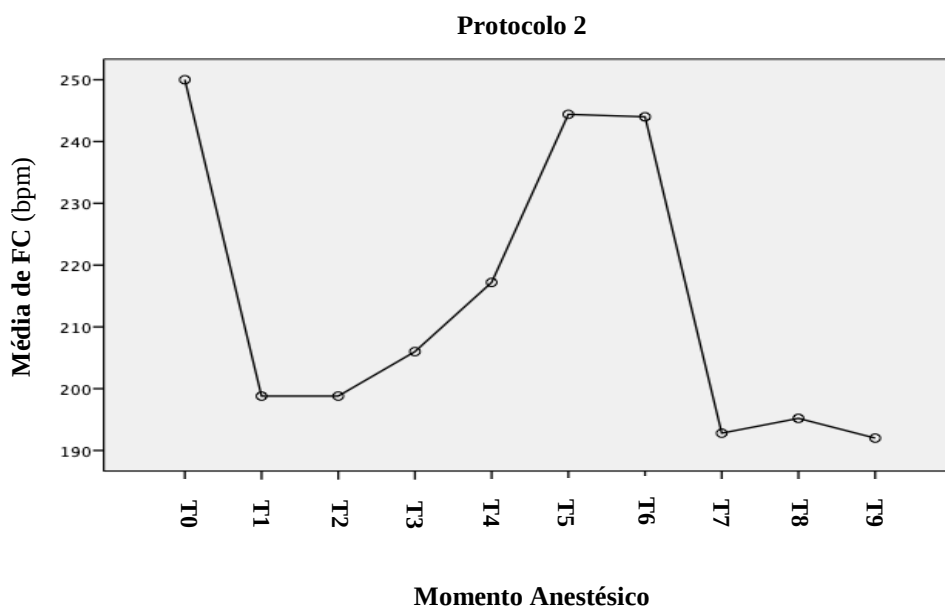


Gráfico 7 – Média de FC ao longo dos momentos anestésicos referente ao Protocolo 2.

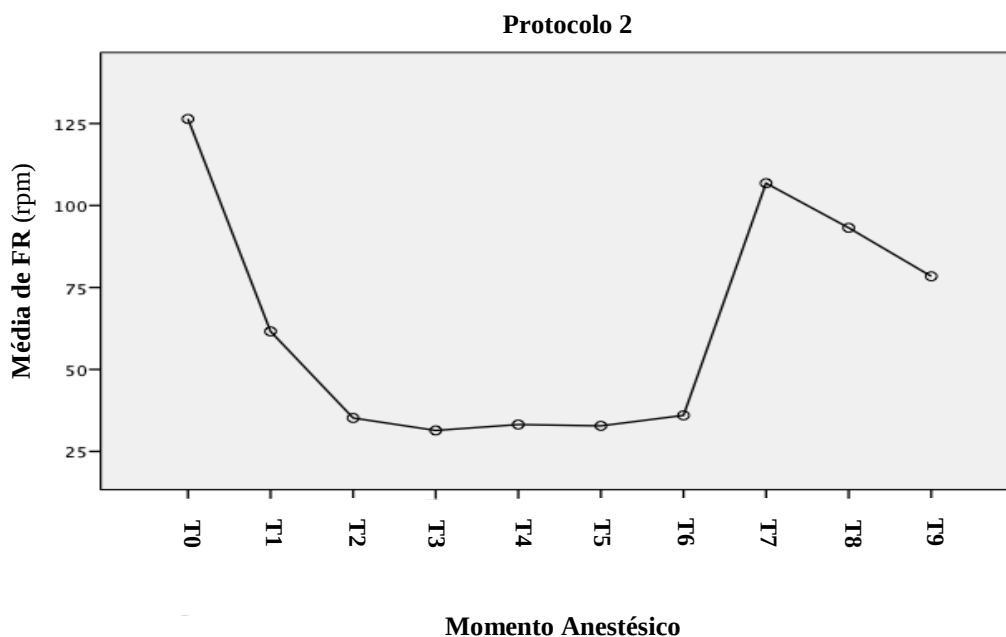


Gráfico 8 - Média de FR ao longo dos momentos anestésicos referente ao Protocolo 2.

Os testes de *post-hoc* de Tukey HSD sugerem que existem diferenças significativas entre diferentes momentos anestésicos par a par, relativamente à variável FR na amostra submetida ao Protocolo 2, de acordo com o indicado na **Tabela 16**. O **Gráfico 8** corresponde à linha temporal da evolução da média da FR, ao longo dos momentos anestésicos referentes ao Protocolo 2, e permite uma mais fácil visualização da evolução deste parâmetro e das diferenças significativas salientadas na **Tabela 16**.

Tabela 16 - Comparação dos pares de momentos anestésicos, relativamente à variável FR na amostra submetida ao Protocolo 2. A “Diferença média” é expressa em (média da diferença $\pm$ desvio padrão). A significância considerada é $p < 0,05$.

Par	Diferença média	Significância (p)	Par	Diferença média	Significância (p)
T0 – T1	64.800 $\pm$ 12,744	< 0,000	T3 – T7	-75.400 $\pm$ 12,744	< 0,000
T0 – T2	91.200 $\pm$ 12,744	< 0,000	T3 – T8	-61.800 $\pm$ 12,744	= 0,001
T0 – T3	95 $\pm$ 12,744	< 0,000	T3 – T9	-47 $\pm$ 12,744	= 0,021
T0 – T4	93.200 $\pm$ 12,744	< 0,000	T4 – T7	-73.600 $\pm$ 12,744	< 0,000
T0 – T5	93.600 $\pm$ 12,744	< 0,000	T4 – T8	-60 $\pm$ 12,744	= 0,001
T0 – T6	90.400 $\pm$ 12,744	< 0,000	T4 – T9	-45.200 $\pm$ 12,744	= 0,030
T0 – T9	48 $\pm$ 12,744	= 0,017	T5 – T7	-74 $\pm$ 12,744	< 0,000
T1 – T7	-45.200 $\pm$ 12,744	= 0,030	T5 – T8	-60.400 $\pm$ 12,744	= 0,001
T2 – T7	-71.600 $\pm$ 12,744	< 0,000	T5 – T9	-45.600 $\pm$ 12,744	= 0,028
T2 – T8	-58 $\pm$ 12,744	= 0,002	T6 – T7	-70.800 $\pm$ 12,744	< 0,000
T2 – T9	-43.200 $\pm$ 12,744	= 0,045	T6 – T8	-57.200 $\pm$ 12,744	= 0,002

As diferenças médias dos restantes pares não são significativas, para a variável FR.

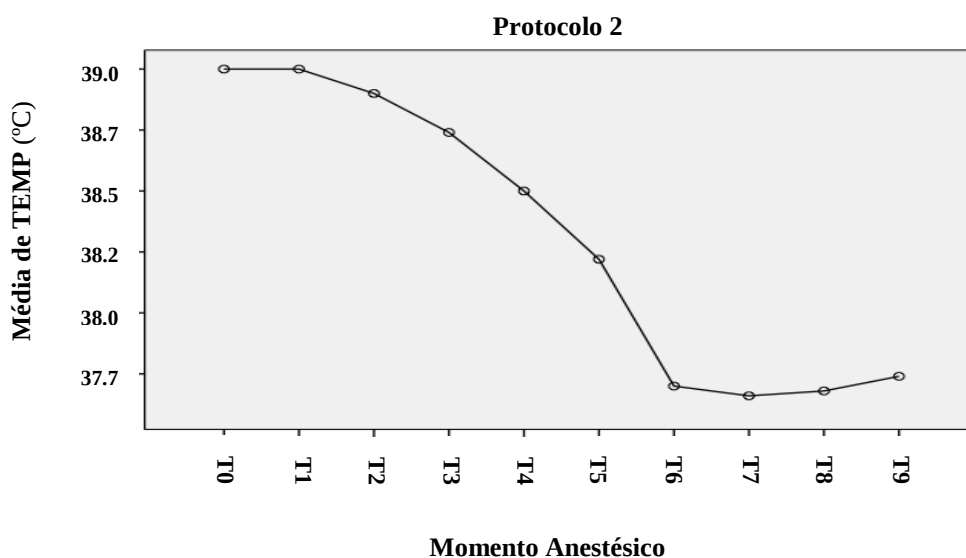


Gráfico 9 - Média de TEMP ao longo dos momentos anestésicos referente ao Protocolo 2.

Os testes de *post-hoc* de Tukey HSD sugerem que existem diferenças significativas entre diferentes momentos anestésicos par a par, relativamente à variável TEMP na amostra submetida ao Protocolo 2, de acordo com o indicado na **Tabela 17**. O **Gráfico 9** corresponde à linha temporal da evolução da média da TEMP, ao longo dos momentos anestésicos referentes ao Protocolo 2, e permite uma mais fácil visualização da evolução deste parâmetro e das diferenças significativas salientadas na **Tabela 17**.

Tabela 17 - Comparação dos pares de momentos anestésicos, relativamente à variável TEMP na amostra submetida ao Protocolo 2. A “Diferença média” é expressa em (média da diferença $\pm$ desvio padrão). A significância considerada é $p < 0,05$.

Par	Diferença média	Significância (p)	Par	Diferença média	Significância (p)
T0 – T5	0.780 $\pm$ 0,231	= 0,047	T2 – T6	1.200 $\pm$ 0,231	< 0,000
T0 – T6	1.300 $\pm$ 0,231	< 0,000	T2 – T7	1.240 $\pm$ 0,231	< 0,000
T0 – T7	1.340 $\pm$ 0,231	< 0,000	T2 – T8	1.220 $\pm$ 0,231	< 0,000
T0 – T8	1.320 $\pm$ 0,231	< 0,000	T2 – T9	1.160 $\pm$ 0,231	< 0,000
T0 – T9	1.260 $\pm$ 0,231	< 0,000	T3 – T6	1.040 $\pm$ 0,231	= 0,002
T1 – T5	0.780 $\pm$ 0,231	= 0,047	T3 – T7	1.080 $\pm$ 0,231	= 0,001
T1 – T6	1.300 $\pm$ 0,231	< 0,000	T3 – T8	1.060 $\pm$ 0,231	= 0,002
T1 – T7	1.340 $\pm$ 0,231	< 0,000	T3 – T9	1.000 $\pm$ 0,231	= 0,004
T1 – T8	1.320 $\pm$ 0,231	< 0,000	T4 – T6	0.800 $\pm$ 0,231	= 0,038
T1 – T9	1.260 $\pm$ 0,231	< 0,000	T4 – T7	0.840 $\pm$ 0,231	= 0,024
			T4 – T8	0.820 $\pm$ 0,231	= 0,030

As diferenças médias dos restantes pares não são significativas, para a variável TEMP.

4.3.1. Teste-t

O Teste-t permite a comparação dos valores médios de determinada variável entre duas amostras independentes, isto é, a comparação da amostra submetida ao Protocolo 1 ($n = 13$) com a amostra submetida ao Protocolo 2 ($n = 5$) para a mesma variável e em cada momento anestésico, independentemente.

Atendendo aos objetivos do presente estudo, serão somente apresentados os resultados de maior relevância estatística. Para a interpretação dos resultados considerou-se, sempre, um nível de significância de 95% ($p < 0,05$).

Tabela 18 – Resultados do Teste-t para a comparação de médias de amostras independentes no momento pré-anestésico (T0).

<i>Parâmetro</i>	<i>Protocolo</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio-padrão</i>	<i>Média das diferenças</i>	<i>p (significância)</i>
FC	1	13	223,080	25,944	26,923	p = 0,003
	2	5	250,000	0,000		
FR	1	13	86,000	18,129	40,400	p = 0,001
	2	5	126,400	24,100		
TEMP	1	13	39,023	0,563	0,023	-
	2	5	39,000	0,212		

De acordo com a **Tabela 18**, a média da FC da amostra submetida ao Protocolo 2 é aproximadamente 27 (26.923) bpm superior à média da FC da amostra submetida ao Protocolo 1. De igual modo, a média da FR da amostra submetida ao Protocolo 2 é aproximadamente 40 (40.400) rpm superior à média da FR da amostra submetida ao Protocolo 1. No entanto, a média da amostra submetida ao Protocolo 1 não assume uma diferença estatisticamente significativa da média da amostra submetida ao Protocolo 2, para a variável TEMP.

Tabela 19 – Resultados do Teste-t para a comparação de médias de amostras independentes no momento de indução anestésica (T1).

<i>Parâmetro</i>	<i>Protocolo</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio-padrão</i>	<i>Média das diferenças</i>	<i>p (significância)</i>
FC	1	13	172,920	17,217	25,877	p = 0,040
	2	5	198,800	32,360		
FR	1	13	44,310	16,770	17,292	-
	2	5	61,600	18,022		
TEMP	1	13	38,977	0,5644	0,023	-
	2	5	39,000	0,2121		

De acordo com a **Tabela 19**, a média da FC da amostra submetida ao Protocolo 2 é aproximadamente 26 (25.877) bpm superior à média da FC da amostra submetida ao Protocolo 1. No entanto, a média da amostra submetida ao Protocolo 1 não assume uma diferença estatisticamente significativa da média da amostra submetida ao Protocolo 2, tanto para a variável FR como para a TEMP.

Tabela 20 – Resultados do Teste-t para a comparação de médias de amostras independentes no momento anestésico referente aos 15 minutos após o início da manutenção anestésica (T5).

<i>Parâmetro</i>	<i>Protocolo</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio-padrão</i>	<i>Média das diferenças</i>	<i>p (significância)</i>
FC	1	13	171,310	22,329	73,092	p < 0,000
	2	5	244,400	40,949		
FR	1	13	39,380	16,641	6,585	-
	2	5	32,800	9,445		
TEMP	1	13	37,339	0,985	0,882	-
	2	5	38,220	0,342		

De acordo com a **Tabela 20**, a média da FC da amostra submetida ao Protocolo 2 é aproximadamente 73 (73.092) bpm superior à média da FC da amostra submetida ao Protocolo 1. No entanto, a média da amostra submetida ao Protocolo 1 não assume uma diferença estatisticamente significativa da média da amostra submetida ao Protocolo 2, tanto para a variável FR como para a TEMP.

Tabela 21 – Resultados do Teste-t para a comparação de médias de amostras independentes no momento da extubação / remoção da máscara facial (T7).

<i>Parâmetro</i>	<i>Protocolo</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio-padrão</i>	<i>Média das diferenças</i>	<i>p (significância)</i>
FC	1	13	192,460	20,496	0,338	-
	2	5	192,800	13,971		
FR	1	13	69,850	24,419	36,954	p = 0,020
	2	5	106,800	34,514		
TEMP	1	13	37,369	1,112	0,291	-
	2	5	37,660	0,518		

De acordo com a **Tabela 21**, a média da FR da amostra submetida ao Protocolo 2 é aproximadamente 37 (36.954) rpm superior à média da FR da amostra submetida ao Protocolo 1. No entanto, a média da amostra submetida ao Protocolo 1 não assume uma diferença estatisticamente significativa da média da amostra submetida ao Protocolo 2, tanto para a variável FC como para a TEMP.

Tabela 22 – Resultados do Teste-t para a comparação de médias de amostras independentes no momento referente aos 30 minutos após o fim da anestesia (T9).

<i>Parâmetro</i>	<i>Protocolo</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio-padrão</i>	<i>Média das diferenças</i>	<i>p (significância)</i>
FC	1	13	216,460	28,333	24,462	p = 0,028
	2	5	192,000	13,856		
FR	1	13	76,850	19,493	1,554	-
	2	5	78,400	18,676		
TEMP	1	13	37,662	0,887	0,078	-
	2	5	37,740	0,488		

De acordo com a **Tabela 22**, a média da FC da amostra submetida ao Protocolo 1 é aproximadamente 24 (24.462) bpm superior à média da FC da amostra submetida ao Protocolo 2. No entanto, a média da amostra submetida ao Protocolo 1 não assume uma diferença estatisticamente significativa da média da amostra submetida ao Protocolo 2, tanto para a variável FR como para a TEMP.

5. Discussão

O presente estudo teve como objetivo a comparação dos efeitos clínicos ao longo do tempo de anestesia em coelhos de estimação submetidos a dois protocolos anestésicos distintos, que em última instância, permitirá avaliar qual destes providencia maior segurança intra-operatória, tendo em conta os parâmetros monitorizados, nomeadamente, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), saturação de hemoglobina periférica em oxigénio (SPO₂) e temperatura retal (TEMP).

Para ambos os protocolos anestésicos, todas as etapas que constituíram o procedimento anestésico decorreram sem complicações dignas de menção, de igual forma, não foram observadas complicações pós-anestésicas. Não obstante, as tentativas de intubação endotraqueal com recurso à técnica “cega” decorreram sem sucesso para todos os coelhos incluídos no presente estudo, à exceção de dois. Como tal, procedeu-se à colocação de uma máscara facial previamente acoplada ao sistema anestésico *Ayre's T-piece* para pré-oxigenação, numa taxa de 2-3 L/min, para os restantes coelhos. Após a indução anestésica, procedeu-se à administração por via inalatória de isoflurano entre 0,25 a 2% (IsoFlo®, Zoetis UK Limited,

UK), em conjunto com oxigénio, numa taxa de 2-3 L/min, tendo em consideração o intervalo de referência de volume tidal para coelhos (4-6 ml/kg).

Apenas 29% dos coelhos são devidamente intubados na prática clínica (Brodbelt, 2006). Vários fatores podem afetar a execução de uma correta intubação endotraqueal, nomeadamente, o tamanho do coelho, tamanho do tubo endotraqueal, a experiência do médico veterinário na execução da técnica, o padrão e a frequência respiratórias do coelho no momento do procedimento, bem como, os agentes anestésicos utilizados (Martinez *et al.*, 2009). Apesar da fácil aplicabilidade das máscaras faciais, a sua aplicação hermética não é garantida, ocorrendo um extravasamento de grandes quantidades de anestésico volátil e posterior contaminação da equipa cirúrgica (Eatwell & Mancinelli, 2013). As máscaras laríngeas ou dispositivos supraglóticos aparentam ser uma alternativa relativamente segura à intubação endotraqueal em coelhos (Smith *et al.*, 2004; Crotaz, 2013). Estas apresentam uma colocação mais fácil comparativamente à intubação endotraqueal em coelhos, além de providenciarem um bom suprimento de oxigénio e de anestésico volátil com reduzida contaminação ambiental comparativamente às máscaras faciais (Smith *et al.*, 2004). No entanto, não permitem garantir uma proteção completa das vias aéreas, podendo ocorrer a aspiração de saliva ou de conteúdo gástrico com consequente necrose laríngea e/ou pneumonia (Bateman, Ludders, Gleed & Erb, 2005). O *rabbit v-gel supraglottic airway device* é um dispositivo supraglótico com aplicabilidade em coelhos, tendo sido projetado para uma fácil inserção sem necessidade da visualização direta das vias aéreas. Apesar do posicionamento deste dispositivo ser relativamente mais fácil, em comparação à intubação endotraqueal, é vital assegurar o correto posicionamento do mesmo, recorrendo à observação do traçado do capnograma (Eatwell & Mancinelli, 2013). Ao contrário das máscaras laríngeas, os dispositivos supraglóticos encaixam-se hermeticamente na abertura da traqueia, proporcionando uma proteção completa das vias aéreas, que em última instância permite evitar a aspiração de conteúdo estomacal, além de permitir a realização de ventilação por pressão positiva intermitente (VPPI) (Crotaz, 2010).

Relativamente à variável FC, verificou-se que ambos os protocolos anestésicos apresentam valores basais (T0) dentro do intervalo de normalidade (150-300 bpm), de acordo com Meredith (2014). A análise estatística resultante da aplicação do Teste-t permitiu demonstrar uma diferença significativa ($p = 0,003$) entre os dois protocolos anestésicos, sendo que o valor médio da FC do Protocolo 2 é aproximadamente 27 (26,923) bpm superior ao Protocolo 1, no momento pré-anestésico (T0). Apesar de estatisticamente significativa, esta

diferença não é relevante do ponto de vista clínico devido à variabilidade inter-individual dos coelhos analisados.

Após a indução anestésica (T1), verificou-se um decréscimo do valor médio da FC em ambos os protocolos anestésicos, permanecendo dentro do intervalo de normalidade para a espécie. O teste de *post-hoc* de Tukey HSD sugere que existe uma diferença significativa ($p < 0,000$), com o valor médio de $50,154 \pm 8,718$ bpm, entre T0 e T1 para a variável FC na amostra submetida ao Protocolo 1. Apesar de se verificar uma diferença média relevante entre T0 e T1, com o valor de 52 bpm para a variável FC na amostra submetida ao Protocolo 2, o teste de *post-hoc* de Tukey HSD não admite esta diferença como estatisticamente significativa, devendo-se provavelmente à pequena dimensão da amostra ($n=5$) e consequente baixo poder de análise do teste aplicado. Não obstante, a análise com recurso ao Teste-t demonstrou uma diferença significativa ($p = 0,040$) entre os dois protocolos anestésicos, sendo que o valor médio da FC do Protocolo 2 é aproximadamente 26 (25,877) bpm superior ao Protocolo 1. De acordo com Varga (2014a), a pré-medicação com Hypnorm® induz apenas uma sedação inicial, sendo necessária a combinação com um benzodiazepínico (diazepam ou midazolam), para se obter um bom plano anestésico. Considerando que os efeitos cardiovasculares resultantes da combinação de Hypnorm®-Midazolam são mínimos (Flecknell *et al.*, (1989); Hexeberg *et al.*, (1995)), comparativamente aos efeitos cardiovasculares produzidos pela combinação de Medetomidina-Ketamina-Buprenorfina, a diferença significativa evidenciada pelo Teste-t é expetável.

Durante o período compreendido entre o momento da intubação ou colocação da máscara facial (T2) e o fim da manutenção anestésica e administração do reversor anestésico (T6), verificou-se que o valor médio da FC manteve-se relativamente estável, variando aproximadamente entre 170–195 bpm, para o Protocolo 1. A mesma estabilidade não se verifica aquando da observação da linha temporal de evolução da média da FC, entre T2 e T6, para o Protocolo 2. Observou-se um aumento gradual do valor médio da FC de T2 ($198,800 \pm 32,360$ bpm) para T6 ($244 \pm 53,666$ bpm). Este aumento gradual da FC é expetável, considerando que a combinação de Hypnorm®-Midazolam apresenta um período de ação mais curto, comparativamente à combinação farmacológica referente ao Protocolo 1 (Varga, 2014a).

A diminuição da FC evidenciada pela amostra submetida à combinação farmacológica Medetomidina-Ketamina-Buprenorfina (Protocolo 1) foi relatada por outros autores, como Kim *et al.* (2004), Henke *et al.* (2005), Williams & Wyatt (2007) e Lima *et al.* (2014), apesar destes estudos analisarem a ação da combinação Medetomidina-Ketamina sem a influência da

buprenorfina. Segundo Cullen (1996), a diminuição da FC resulta da ação da medetomidina (agonista $\alpha 2$ -adrenérgico) sobre os recetores $\alpha 2$ -adrenérgicos presentes no sistema nervoso central, através da estimulação do tônus vagal e diminuição da atividade simpática, bem como no sistema nervoso periférico, através do bloqueio da exocitose da noradrenalina nas terminações nervosas periféricas, potencializando a ação do sistema nervoso parassimpático. A intensidade da bradicardia promovida pela ação da medetomidina pode ser atenuada pela ação da ketamina, que estimula o sistema nervoso simpático, embora os seus efeitos a nível cardiovascular sejam menos marcados em coelhos comparativamente a outras espécies (Scabell *et al.*, 1999). Contudo, no presente estudo verifica-se que a ketamina foi capaz de atenuar a bradicardia produzida pela medetomidina, dado que os valores de FC permaneceram dentro do intervalo de normalidade para a espécie (Meredith, 2014). Segundo Shafford & Schadt (2008), a administração SC de 0,02 mg/kg de buprenorfina em coelhos conscientes não provoca alterações na FC, sendo que o mesmo se verifica no estudo realizado por Murphy *et al.* (2010), em coelhos submetidos a uma pré-medicação com buprenorfina, na dose de 0,03 mg/kg por via SC, previamente à administração da combinação anestésica de Medetomidina-Ketamina, na dose de 0,25 mg/kg e 15 mg/kg, respetivamente e por via SC. Estes resultados estão de acordo com o presente estudo, tendo em consideração que a medetomidina apresenta um rápido início de ação (5-10 minutos) comparativamente à buprenorfina, em que o seu pico de ação ocorre após 30-45 minutos do momento da sua administração (Plumb, 2011). Como tal, pode-se afirmar que o decréscimo significativo da FC que se observa entre T0 e T1, e que posteriormente se mantém estável até ao momento de administração do reversor anestésico (T6), para a amostra submetida ao Protocolo 1, resulta da ação da medetomidina apesar de Plumb (2011) descrever que a bradicardia constitui um dos principais efeitos secundários produzidos pela buprenorfina, no entanto estes efeitos são dose-dependentes.

A análise com recurso ao Teste-t demonstrou uma diferença significativa ($p < 0,000$) entre os dois protocolos anestésicos, sendo que o valor médio da FC do Protocolo 2 é aproximadamente 73 (73,092) bpm superior ao Protocolo 1, no momento anestésico referente aos 15 minutos de manutenção anestésica (T5). De acordo com Varga (2014a), a combinação de Hypnorm®-Midazolam e a combinação de Medetomidina-Ketamina-Butorfanol produzem um efeito anestésico durante 20-40 minutos. Segundo Murphy *et al.* (2010), a combinação de Medetomidina-Ketamina-Buprenorfina produz um efeito anestésico superior ao descrito para a combinação de Medetomidina-Ketamina-Butorfanol. Como tal, é exetável uma recuperação anestésica mais rápida para a combinação farmacológica referente ao Protocolo 2,

comparativamente ao Protocolo 1, o que se verifica, dado que o valor médio da FC do Protocolo 2 é superior ao Protocolo 1, no momento anestésico T5.

Após a administração do reversor anestésico (T6), verificou-se um aumento gradual da média da FC, atingindo o valor médio de $216,460 \pm 28,333$ bpm, 30 minutos após o fim da anestesia (T9), sendo que este valor médio pertence ao intervalo de valores basais (200 – 250 bpm) considerados para a amostra submetida ao Protocolo 1. Este aumento é considerado significativo, dado que o teste de *post-hoc* de Tukey HSD sugere que existe uma diferença significativa ($p = 0,009$), com o valor médio de $-33,077 \pm 8,718$ bpm entre T6 e T9 para a variável FC no Protocolo 1. De acordo com Varga (2014a), uma das principais vantagens do uso da medetomidina numa combinação anestésica prende-se com a possibilidade de antecipação da recuperação anestésica através da administração do antagonista de α_2 -adrenérgicos, o atipamezol. Com a reversão da anestesia, o período de recuperação anestésica é reduzido e, consequentemente, o animal retorna rapidamente ao seu estado fisiológico normal (Plumb, 2011), o que se verifica neste estudo, visto que após a administração do reversor anestésico (atipamezol) a média da FC para a amostra submetida ao Protocolo 1 aumenta gradualmente. Estes resultados estão de acordo com o estudo de Kim *et al.* (2004) que demonstrou que o tempo de recuperação anestésica foi significativamente reduzido, sem efeitos secundários observados, para a combinação de Medetomidina-Ketamina após a administração de atipamezol. Contudo, o atipamezol atua como reversor dos efeitos sedativos, como também dos efeitos analgésicos produzidos pela medetomidina, como tal deve-se proceder à administração adicional de analgesia, por exemplo, através da administração de um AINE (Dobromylsky, J.P., Flecknell, P.A., Lascelles, B.D., 2000). No presente estudo, a componente analgésica pós-cirúrgica foi garantida através da administração de uma dose SC de 0,5 mg/kg de meloxicam (Metacam®, Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, UK).

Considerando o valor médio e respetivo desvio-padrão de T9, pode-se afirmar que a FC da amostra submetida ao Protocolo 1 retomou valores aproximados ao intervalo de valores basais (200-250 bpm) considerados na presente amostragem.

Aquando da observação da linha temporal de evolução da média da FC para o Protocolo 2, verifica-se um decréscimo do valor médio da FC de T6 ($244 \pm 53,666$ bpm) para T7 ($192,800 \pm 13,971$ bpm), que se mantém estável após a extubação ou remoção da máscara facial (T7), no momento pós-anestésico de recuperação do reflexo de postura (T8) e nos 30 minutos pós-anestésicos (T9), ao contrário do que se observa anteriormente para a amostra submetida ao Protocolo 1. Apesar de se verificar uma diferença média relevante entre T6 e T7,

com o valor de aproximadamente 52 bpm para a variável FC na amostra submetida ao Protocolo 2, o teste de *post-hoc* de Tukey HSD não admite esta diferença como estatisticamente significativa, devendo-se provavelmente à pequena dimensão da amostra ($n=5$) e consequente baixo poder de análise do teste aplicado. Contudo, o decréscimo da FC que se observou após a administração IV de buprenorfina, bem como, a estabilidade do valor médio da FC após T7 são considerados expetáveis, visto que a buprenorfina apenas reverte parcialmente os efeitos anestésicos resultantes da ação do Hypnorm®, consequentemente os coelhos permanecem sedados devido aos efeitos residuais do Hypnorm® e do Midazolam (Varga, 2014a).

No presente estudo, a análise com recurso ao Teste-t demonstrou uma diferença significativa ($p = 0,028$) entre os dois protocolos anestésicos, sendo que o valor médio da FC do Protocolo 1 é aproximadamente 24 (24,462) bpm superior ao Protocolo 2, no momento anestésico referente aos 30 minutos após o fim da anestesia (T9). Esta diferença é expetável, dado que a administração IM do atipamezol permitiu reverter eficazmente a anestesia induzida pela combinação de Medetomidina-Ketamina-Buprenorfina, reduzindo o período de recuperação anestésica, com consequente retorno dos valores de FC aproximados ao intervalo de valores basais (200-250 bpm) considerados para a amostra submetida ao Protocolo 1. Ao contrário do que se verifica para o Protocolo 2, em que a administração IV de buprenorfina apenas permitiu uma reversão parcial dos efeitos anestésicos produzidos pelo Hypnorm®, como tal os coelhos permanecem com um grau ligeiro de sedação devido aos efeitos residuais do Hypnorm® e do Midazolam (Varga, 2014a).

Relativamente à variável FR, verificou-se que ambos os protocolos anestésicos apresentam valores basais (T0) superiores ao intervalo de normalidade (30-60 rpm) descrito por Meredith (2014). Segundo Flecknell (2003) e Varga (2014a), o *stress* associado à manipulação e a permanência num local com estímulos sonoros e/ou visuais novos/diferentes altera os valores fisiológicos da frequência cardíaca e respiratória do coelho. Como tal, o aumento da FR demonstrado pelos coelhos submetidos ao presente estudo é considerado normal, apesar de terem sido implementadas medidas preventivas com o intuito de diminuir o *stress* associado ao ambiente hospitalar. A análise estatística resultante da aplicação do Teste-t permitiu demonstrar uma diferença significativa ($p = 0,001$) entre os dois protocolos anestésicos, sendo que o valor médio da FR do Protocolo 2 é aproximadamente 40 (40,400) rpm superior ao Protocolo 1, no momento pré-anestésico (T0). Apesar de estatisticamente significativa, esta diferença não é relevante do ponto de vista clínico devido à variabilidade inter-individual dos coelhos analisados.

Após a indução anestésica (T1), verificou-se um decréscimo da média da FR em ambos os protocolos anestésicos, sendo mais acentuado para o Protocolo 2 do que para o Protocolo 1, o que se verifica aquando da observação dos resultados do teste de post-hoc de Tukey HSD, que demonstram que existe uma diferença significativa ($p < 0,000$) entre T0 e T1, com o valor médio de $41,692 \pm 7,198$ rpm para o Protocolo 1 e de $64,800 \pm 12,744$ rpm para o Protocolo 2. O decréscimo acentuado da FR resultante da pré-medicação IM com Hypnorm® e coadjuvante indução anestésica com Midazolam IV foi descrito previamente por outros autores, como Flecknell & Mitchell (1984) e Flecknell *et al.* (1989). Os coelhos submetidos à combinação anestésica de Hypnorm®-Midazolam (Protocolo 2) evidenciam uma depressão respiratória moderada/marcada (Flecknell *et al.*, 1989), sendo que o Hypnorm® é o principal componente responsável pela depressão respiratória, apesar da sua ação ser potencializada pelo Midazolam (Plumb, 2011). O Midazolam quando utilizado como agente único não produz efeitos cardiorrespiratórios significativos (Plumb, 2011). Comparativamente ao Protocolo 2, a combinação de Medetomidina-Ketamina-Buprenorfina (Protocolo 1) induz uma ligeira depressão respiratória que resulta dos efeitos sedativos e de relaxamento muscular da medetomidina (Hedenqvist *et al.* 2001). Como tal, a influência da buprenorfina e da ketamina é considerada insignificante, dado que a primeira produz efeitos respiratórios mínimos e a administração da dose recomendada de ketamina não induz efeitos respiratórios secundários (Plumb, 2011).

Durante o período de manutenção anestésica (T2-T6) verificou-se que a média da FR se manteve relativamente estável, para ambos os protocolos anestésicos, variando aproximadamente entre 30 - 55 rpm e 30 - 36 rpm para o Protocolo 1 e Protocolo 2, respetivamente. Além disso e apesar de se observar um valor médio da FR inferior aos valores basais considerados para a presente amostragem, a média da FR durante o período de manutenção anestésica (T2-T6), para ambos os protocolos anestésicos, encontra-se no intervalo de referência considerado fisiológico para a espécie em estudo (Meredith, 2014). A estabilidade da FR durante este período é exetável, considerando o período de ação e os efeitos de depressão respiratória induzidos por cada um dos protocolos anestésicos.

Após a administração do reversor anestésico (T6), observou-se um aumento gradual do valor médio da FR para o Protocolo 1, que atingiu o valor médio de $81,850 \pm 19,773$ rpm e $76,850 \pm 19,493$ rpm, no momento de recuperação do reflexo de postura (T8) e nos 30 minutos pós-anestésicos, respetivamente. Este aumento é considerado significativo, dado que o teste de *post-hoc* de Tukey HSD sugere que existe uma diferença significativa ($p = 0,006$), com valor

médio de $-28 \pm 7,198$ rpm entre T6 e T8 para a variável FR no Protocolo 1. Como mencionado anteriormente, aquando da aplicação da combinação anestésica referente ao Protocolo 1, a administração IM de atipamezol permite a reversão anestésica e consequente antecipação da recuperação anestésica (Plumb, 2011), o que se verifica neste estudo, visto que a média da FR aumenta gradual, aproximando-se dos valores basais (T0) considerados na presente amostragem.

Aquando da observação da linha temporal de evolução da média da FR para o Protocolo 2, verifica-se um aumento acentuado do valor médio da FR de T6 ($36 \pm 10,100$ rpm) para T7 ($106,800 \pm 34,514$ rpm). Este aumento é considerado significativo, dado que o teste de *post-hoc* de Tukey HSD sugere que existe uma diferença significativa ($p < 0,000$), com o valor médio de $-70,800 \pm 12,744$ rpm entre T6 e T7 para a variável FR no Protocolo 2. Estes resultados estão de acordo com o estudo de Flecknell *et al.* (1989) que descreve a reversão da depressão respiratória induzida pelo Hypnorm®, num período inferior a 5 minutos após a administração IV de 0,03 mg/kg de buprenorfina.

Após a extubação ou remoção da máscara facial (T7) observou-se um decréscimo da média da FR para o Protocolo 2, que atingiu o valor médio de $93,200 \pm 28,341$ rpm e $78,400 \pm 18,676$ rpm, no momento de recuperação do reflexo de postura (T8) e nos 30 minutos pós-anestésicos (T9), respetivamente. O decréscimo da FR que se observou 5 minutos após a administração IV da buprenorfina era previsível, dado que a buprenorfina apenas reverte parcialmente os efeitos anestésicos resultantes da ação do Hypnorm®, consequentemente os coelhos permanecem sedados devido aos efeitos residuais do Hypnorm® e do Midazolam (Varga, 2014a).

Adicionalmente, a análise estatística com recurso ao Teste-t demonstrou uma diferença significativa ($p = 0,020$) entre os dois protocolos anestésicos, sendo que o valor médio da FR do Protocolo 2 é aproximadamente 37 ($36,954$) rpm superior ao Protocolo 1, no momento da extubação ou remoção da máscara facial (T7), 5 minutos após a administração do reversor anestésico específico para cada um dos protocolos. Esta diferença prende-se com a via de administração do reversor anestésico específico para cada protocolo que, consequentemente, influencia o início do período de ação da substância administrada. De acordo com o estudo realizado por Flecknell *et al.* (1989), a administração IV de buprenorfina produziu uma rápida reversão da depressão respiratória, num intervalo de ação inferior a 5 minutos. Enquanto que Kim *et al.* (2004) descreve um aumento notável da FR, 5 a 10 minutos após a administração IM

de 0,70 mg/kg de atipamezol. Os resultados dos estudos mencionados anteriormente permitem corroborar os resultados obtidos no presente estudo.

Os valores médios referentes ao parâmetro de SPO₂ mantiveram-se dentro do intervalo de normalidade (95-100%) durante todo o procedimento anestésico, variando entre 98-100% e 95-100% na amostra submetida ao Protocolo 1 e ao Protocolo 2, respetivamente. Dado que os coelhos são propensos à hipóxia devido à pequena capacidade pulmonar e à anatomia estreita da nasofaringe, é essencial a disponibilização de uma fonte de oxigénio, sempre que um coelho é submetido a um procedimento anestésico (O'Malley, 2005). Neste estudo, a pré-oxigenação bem como a administração de oxigénio conjuntamente com o isoflurano através de uma máscara facial durante o procedimento anestésico, contribuíram para a manutenção dos valores de SPO₂ dentro do intervalo de normalidade. Apesar do insucesso da intubação endotraqueal na presente amostragem, os valores de pulsioximetria mantiveram-se estáveis para ambos os protocolos anestésicos em estudo, estando de acordo com os resultados obtidos no estudo de Tutunaru, Leau, Sonea & Sandersen, (2013).

Em ambos os protocolos anestésicos observou-se um decréscimo gradual da temperatura retal, que atingiu o valor médio de $37,423 \pm 1,134$ °C e de $37,680 \pm 0,507$ °C para o Protocolo 1 e 2, respetivamente. A hipotermia observada no Protocolo 1, embora pouco marcada, resultou da ação da medetomidina que provoca uma depressão nervosa no centro termorregulador, bem como, uma redução da atividade muscular (Grint & Murison, 2007). Por outro lado, a componente opioide do Hypnorm® foi a principal responsável pela hipotermia observada no Protocolo 2. Apesar dos coelhos terem sido expostos a uma fonte de calor adequada (tapete elétrico) e o procedimento cirúrgico eletivo ter sido efetuado numa de sala de cirurgia com temperatura controlada e compreendida entre os 18°C e 22°C, estas medidas não foram suficientes para prevenir a hipotermia resultante da ação dos agentes anestésicos.

As limitações do estudo prendem-se com a pequena amostra utilizada, a variabilidade inter-individual dos coelhos analisados e a impossibilidade de recolha de dados referentes à pressão arterial, ritmo cardíaco e concentração de CO₂ no ar expirado. A análise deste último parâmetro de monitorização anestésica, não foi possível devido à inexequibilidade da técnica de intubação endotraqueal, consequente da inexperiência do médico veterinário, e ausência de capnograma. A concentração de CO₂ no ar expirado permite determinar indiretamente a pressão parcial de CO₂ no sangue arterial e, deste modo, avaliar de forma não-invasiva a função de ventilação do coelho. A pressão arterial é um importante parâmetro de monitorização cardiovascular porque funciona como indicador do débito cardíaco e da perfusão tecidual

contudo, o pulso metatarsiano foi palpado em todos os coelhos durante a cirurgia para assegurar uma pressão sistólica superior a 90 mmHg durante o procedimento. Se o mesmo não se verificasse, o coelho seria excluído do estudo e seriam aplicados mecanismos de intervenção e suporte hemodinâmico ao animal. De igual forma, não foi possível uma completa monitorização da função cardiovascular com recurso à electrocardiografia (ECG) visto que, no Reino Unido não é prática corrente a utilização de aparelhos de monitorização da função cardiovascular em procedimentos cirúrgicos eletivos de coelhos, mesmo que estes aparelhos se encontrem disponíveis na clínica ou hospital veterinário (Eatwell & Mancinelli, 2013).

Além disso, o presente estudo foi realizado durante o período de estágio curricular e num contexto clínico, como tal, não contempla a padronização nem homogeneidade absoluta da amostra. Tendo em consideração os resultados obtidos no presente estudo e as limitações observadas durante o mesmo, poderá ser proposto, em estudos futuros (i) recorrer a uma população maior e mais homogénea em termos de raça, idade, sexo ou peso vivo dos animais, de forma a reduzir o viés; (ii) realizar outros estudos recorrendo às mesmas combinações anestésicas e parâmetros fisiológicos avaliados neste estudo, adicionando a mensuração e monitorização da pressão arterial e da pressão parcial de CO₂.

6. Conclusão

Com base nos resultados obtidos no presente estudo e apesar das limitações associadas ao mesmo, conclui-se que a combinação de Medetomidina-Ketamina-Buprenorfina apresenta uma maior estabilidade anestésica, reduzido período de recuperação anestésica e um rápido retorno dos parâmetros cardiorrespiratórios aos valores considerados fisiológicos para coelhos. Deste modo, aconselha-se a implementação desta combinação farmacológica em coelhos de estimação saudáveis submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos.

O presente estudo permitiu demonstrar os efeitos sobre os parâmetros cardiorrespiratórios (frequência cardíaca e frequência respiratória), temperatura corporal e saturação de oxigénio na hemoglobina periférica produzidos por ambas as combinações anestésicas. Considerando que os efeitos cardiorrespiratórios produzidos pelas combinações anestésicas em estudo não provocaram alterações significativas nos padrões considerados normais para a espécie, é possível caracterizar estas combinações farmacológicas como seguras, permitindo em última instância a sua implementação na prática clínica de rotina de coelhos.

Em complemento, este estudo permitirá aperfeiçoar metodologias pré-existentes, contribuindo para a aplicação de técnicas mais seguras, que permitam recuperações anestésicas mais rápidas e com baixa incidência de efeitos colaterais adversos.

7. Referências Bibliográficas

- Aguilar, R., Hernández-Divers, S., Hernández-Divers, S.J. (2005). Pequeños Mamíferos. In *Atlas de Medicina Terapeutica Y Patologia de Animales Exoticos*. (pp. 281-293). Buenos Aires, Argentina: Inter-Medica Editorial.
- Bateman, L., Ludders, J.W., Gleed, R.D. & Erb, H.N. (2005). Comparison between facemask and laryngeal mask airway in rabbits during isoflurane anesthesia. In *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32(5): 280-288.
- Blood, D.C. & Studdert, V.P. (1999). *Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary*, (2ª ed.). London, UK: W.B. Saunders.
- Brodbelt, D., Blissitt, K.J., Hammond, R.A., Neath, P.J., Young, L.E., Pfeiffer, D.U., Wood, J.L. (2008). The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. In *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(5): 365-373.
- Brodbelt, D. (2006). *The Confidential Enquiry into Perioperative Small Animal Fatalities*. Acedido a 10 de Março de 2019 em <https://www.rvc.ac.uk/Media/Default/staff/files/dbrodbelt-thesis.pdf>
- Brodbelt, D. (2009). Perioperative mortality in small animal anaesthesia. In *The Veterinary Journal*, 182(2): 152-161.
- Carneiro, M., Afonso, S., Geraldès, A., Garreau, H., Bolet, G., Ticarzes, A., et. al., (2011). The Genetic Structure of Domestic Rabbits. In *Molecular Biology and Evolution*, 28(6): 1801-1816.
- Carpenter, J.W. & Quesenberry, K.E. (2003). Small rodents. Basic anatomy, physiology, husbandry and clinical techniques. In *Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*, (2ª ed., pp. 286-298). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.
- Clutton, R.E. (1999). Anaesthetic Equipment. In Seymour, C. & Gleed, R. (Eds.), *Manual of small animal anaesthesia and analgesia*. United Kingdom: BSAVA.
- Crotaz, I.R. (2010). Initial feasibility investigation of the v-gel airway: an anatomically designed supraglottic airway device for use in companion animal veterinary anaesthesia. In *Veterinary Record*, 37(6): 579-580.

Crotaz, I.R. (2013). An observational clinical study in cats and rabbits of an anatomically designed supraglottic airway device for use in companion animal veterinary anaesthesia. In *Veterinary Record*, 172(23): 606.

Cullen, L.K. (1996). Medetomidine sedation in dogs and cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose. In *British Veterinary Journal*, 152(5): 519-535.

Dobromylsky, J.P., Flecknell, P.A., Lascelles, B.D. (2000). Pain Assessment. In Flecknell, P.A., Waterman-Pearson, A. (Ed.), *Pain Management in Animals*. London: W.B. Saunders.

Eatwell, K. & Mancinelli, E. (2013). Anaesthesia Guidelines for Airway Management in Rabbits. In *Vet Times*. Acedido a 10 de Março de 2019 em <https://www.vettimes.co.uk>

Field, A. (2018). *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. (5ª ed.), London, UK: SAGE Publications Ltd.

Flecknell, P.A. (1996). *Laboratory Animal Anaesthesia*. (2ª ed.). New York, USA: Academic Press.

Flecknell, P.A. (1998). Analgesia in small mammals. In *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 7: 41–47.

Flecknell, P.A. (1998a). Developments in the veterinary care of rabbits and rodents. In *Practice*, 20: 286-295.

Flecknell, P.A. (2000). Anaesthesia. In Flecknell, P.A. (Ed.), *Manual of Rabbit Medicine and Surgery*. (pp. 103-116). Gloucester, UK: BSAVA.

Flecknell, P.A. (2003). Anestesia de roedores y conejos. In Hollingshead, K.W. & Mckelvey, D. (Eds.), *Manual de Anestesia y Analgesia Veterinaria.*, (3ª ed., pp. 47-56). St. Louis: Mosby.

Flecknell, P.A. (Ed.). (2009). *Laboratory animal anaesthesia*. (3ª ed.), New York, USA: Academic Press.

Flecknell, P.A., Liles, J.H. & Wootton, R. (1989). Reversal of fentanyl/fluanisone neuroleptanalgesia in the rabbit using mixed agonist/antagonist opioids. In *Laboratory Animals*, 23(2): 147–155.

Flecknell, P.A. & Mitchell, M. (1984). Midazolam and fentanyl-fluanisone: assessment of anaesthetic effects in laboratory rodents and rabbits. In *Laboratory Animals*, 23: 143–146.

Flecknell, P.A., Richardson, C.A., Popovic, A. (2007). Laboratory animals. In Tranquilli, W.J., Thurmon, J.C. & Grimm, K.A. (Eds.), *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*, (4^a ed., pp. 765-784). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.

Foley, P.L., Henderson, A.L., Bissonette, E.A., Wimer, G.R. & Feldman, S. (2001). Evaluation of fentanyl transdermal patches in rabbits: Blood concentrations and physiologic response. In *Comparative medicine*, 51(3): 239-244.

Fox, R.R. (1974). Taxonomy and genetics. In Weisbroth, S.H., Flatt, R.E., Kraus, A.L. (Eds.), *The Biology of the Laboratory Rabbit*, (1^a ed., pp. 1-22). London, UK: Academic Press.

Grint, N.J. (2013). Chapter 1: Anaesthesia. In Harcourt-Brown, F. & Chitty, J. (Eds.), *BSAVA Manual of Rabbit Surgery, Dentistry and Imaging.*, (1^a ed., pp. 1-25). Gloucester, UK: BSAVA.

Grint, N.J. & Murison, P.J. (2007). Peri-operative body temperatures in isoflurane-anaesthetized rabbits following ketamine-midazolam or ketamine-medetomidine. In *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34(3): 181-189.

Grint, N.J. & Murison, P.J. (2008). A comparison of ketamine-midazolam and ketamine-medetomidine combinations for induction of anaesthesia in rabbits. In *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35: 113-121.

Hartsfield, S.M. (2007). Anesthetic machines and breathing systems. In Tranquilli, W.J., Thurmon, J.C. & Grimm, K.A. (Eds.), *Veterinary anesthesia and analgesia.*, (4^a ed., pp. 453-494). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.

Hedenqvist, P. & Hellebrekers, L.J. (2003). Chapter 17: Laboratory Animal Analgesia, Anesthesia, and Euthanasia. In Hau, J. & Van Hoosier, G.L. (Eds.), *Handbook of Laboratory Animal Science*. (2^a ed., Vol. 1, pp. 413–455). Boca Raton, Florida: CRC Press.

Hedenqvist, P., Roughan, J.V., Orr, H.E. & Antunes, L.M. (2001). Assessment of ketamine/medetomidine anaesthesia in the New Zealand White rabbit. In *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 28: 18-25.

Henke, J., Astner, S., Brill, T., Eissner, B., Busch, R. & Erhardt, W. (2005). Comparative study of three intramuscular combinations (medetomidine/ketamine, medetomidine/fentanyl/midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits. In *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32: 261-270.

Hexeberg, E., Hexeberg, S., Hessevik, I. & Rosse, R.T. (1995). Midazolam in combination with fentanyl/fluanisone and nitrous oxide as anaesthesia in rabbits – cardiovascular parameters. In *Laboratory Animals*, 29: 400-406.

Ivey, E. & Morrissey, J. (2000). Therapeutics for Rabbits. In *The veterinary clinics of North America: Exotic animal practice*, 3(1): 183–216.

Jones, R.S. (1999). The practice of veterinary anaesthesia and analgesia. In Seymour, C. & Gleed, R. (Eds.), *Manual of small animal anaesthesia and analgesia*. (2^a ed.). United Kingdom: BSAVA.

Kim, M.S., Jeong, S.M., Park, J.H., Nam, T.C. & Seo, K.M. (2004). Reversal of medetomidine-ketamine combination anesthesia in rabbits by atipamezole. In *Experimental Animals*, 53(5): 423-428.

Lima, D.A.S.D., Souza, A.P., Borges, O.M.M., Santana, V.L., Araújo, A.L., Figueirêdo, L.C.M., Neto, P.I.N. & Lima, W.C. (2014). Estudo comparativo da associação de Cetamina à Dexmedetomidina, Medetomidina ou Xilazina em coelhos. In *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 36(1): 35-41.

Longley, L. (2008). Anaesthesia and analgesia in rabbits and rodents. In *Practice*, 30: 92-97.

Longley, L. (2008a). Chapter 1: Introduction to anaesthesia in exotic species. In *Anaesthesia of Exotic Species*. (1^a ed., pp. 1-24). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.

Longley, L. (2008b). Chapter 2: Mammal Anaesthesia. In *Anaesthesia of Exotic Species*. (1^a ed., pp. 27-35). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.

Longley, L. (2008c). Chapter 3: Rabbit Anaesthesia. In *Anaesthesia of Exotic Species*. (1^a ed., pp. 36-58). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.

Longley, L. (2008d). Clinical refresher: Intubation of rabbits. In *UK Vet*, 13(5): 68-70.

Ludders, J.W. (1999). Inhalant Anaesthetics. In Seymour, C. & Gleed, R. (Eds.), *Manual of small animal anaesthesia and analgesia*, (pp.99-107). Cheltenham, UK: BSAVA.

Martinez, M.A., Murison, P.J. & Love, E. (2009). Induction of anaesthesia with either midazolam or propofol in rabbits premedicated with fentanyl/fluanisone. In *Veterinary Record*, 164: 803-806.

Meredith, A. (2014). Chapter 1: Biology, anatomy and physiology. In Meredith, A. & Lord, B. (Eds.), *BSAVA Manual of Rabbit Medicine*. (2^a ed., pp. 1-12). Gloucester, UK: BSAVA.

Muir, W.W., Hubbell, J.A.E., Skarda, R.T., Bednarski, R.M. (2007). *Handbook of veterinary anesthesia*. (4^a ed.). Missouri, USA: Mosby.

Murphy, K.L., Roughan, J.V., Baxter, M.G. & Flecknell, P.A. (2010). Anaesthesia with a combination of ketamine and medetomidine in the rabbit: effect of premedication with buprenorphine. In *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37: 222-270.

O'Malley, B. (2005). Chapter 8: Rabbits. In *Clinical Anatomy and Physiology of Exotic Species*. (1^a ed., pp. 173-195). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.

Plumb, D.C. (2011). *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. (7^a ed.). Ames, Iowa, USA: Wiley-Blackwell.

Quasha, A.L., Eger, E.I. II., Tinker, J. H. (1980). Determination and applications of MAC. In *Anesthesiology*, 53: 315-334.

Ramsey, I. (2011). *BSAVA Small Animal Formulary 7th edition*. (7^a ed.). United Kingdom: BSAVA.

Scabell, P., Henke, J., Deppe, H., Ullrich, M. & Erhardt, W. (1999). Comparative study on combination anaesthesia with medetomidine in dogs. In *Tier. Prax. Aus. Klein. Heim.*, 27(4): 231-238.

Schroeder, C.A. & Smith, L.J. (2011). Respiratory Rates and Arterial Blood-Gas Tensions in Healthy Rabbits Given Buprenorphine, Butorphanol, Midazolam or Their Combinations. In *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 50(2): 205-211.

Shafford, H.L. & Schadt, J.C. (2008). Respiratory and cardiovascular effects of buprenorphine in conscious rabbits. In *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35: 326-332.

Smith, I., Terhoeve, P.A., Hennart, D., Feiss, P., Harmer, M., Pourriat, J.L., *et al.*, (1999). A multicentre comparison of the costs of anaesthesia with sevoflurane or propofol. In *British Journal of Anaesthesia*, 83(4): 564-570.

Smith, J.C., Robertson, L.D., Auhll, A., March, T.J., Derring, C. & Bolon, B. (2004). Endotracheal tubes versus laryngeal mask airways in rabbit inhalation anesthesia: ease of use and waste gas emissions. In *Contemporary topics in Laboratory Animal Science*, 43(4): 22-25.

Steffey, E.P. (2001). Inhalation Anesthetics. In Adams, H. (Ed.), *Veterinary pharmacology and therapeutics*, (8ª ed., pp. 184-212). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.

Tutunaru, A.C., Leau, F., Sonea, A. & Sandersen, C. (2013). The use of Medetomidine and Buprenorphine for premedication, Ketamine for induction and Isoflurane to maintain general anesthesia in rabbits. Case Studies. In *Scientific Works. Series C. Veterinary Medicine*, 1(1): 2069-3663.

Varga, M. (2014). Chapter 1: Rabbit Basic Science. In *Textbook of Rabbit Medicine.*, (2ª ed., p. 3). Toronto, Canada: Elsevier.

Varga, M. (2014a). Chapter 4: Anaesthesia and Analgesia. In *Textbook of Rabbit Medicine.*, (2ª ed., pp. 178-202). Toronto, Canada: Elsevier.

Varga, M. (2014b). Chapter 5: Dental Disease. In *Textbook of Rabbit Medicine.*, (2ª ed., p. 232). Toronto, Canada: Elsevier.

Walter, N. (2014). *Rabbit Anaesthesia*. Comunicação apresentada em webinar da *Australian Specialised Animal Pathology (ASAP)*. Victoria, Austrália.

Williams, A.M. & Wyatt, J.D. (2007). Comparison of subcutaneous and intramuscular ketamine-medetomidine with and without reversal by atipamezole in Dutch belted rabbits (*Oryctolagus cuniculus*), In *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 46: 16-20.

Winter, J. (2013). Using the Student's t-test with extremely small sample sizes. In *Practical Assessment, Research & Evaluation*, 18(10): 1-12.

8. Apêndices

Tabela 23 - Formulário de produtos anestésicos e analgésicos. Adaptado de Ramsey, (2011); Varga, (2014a).

Fármaco(s)	Dosagem	Via de administração	Indicação	Comentário
<u>Atipamezol</u>	1 mg/kg	SC, IM, IV		Reversor da medetomidina
<u>Buprenorfina</u>	0,01-0,05 mg/kg	IV, SC	Analgesia	- Pode ser utilizada como reversor parcial do Hypnorm® - Efeito analgésico persiste durante 6-12 h
<u>Fentanil + Fluanisona (Hypnorm®)</u>	0,2-0,3 ml/kg	IM	- Pré-medicação - Sedação - Anestesia - Analgesia	Contém 0,315 mg/ml de citrato de fentanil, equivalente a 0,20 mg/ml de fentanil + 10 mg/ml de fluanisona; Pode ser utilizado em combinação com midazolam ou diazepam (0,5-2 mg/kg); Efeito anestésico: 20-40 min. Efeitos persistem entre 1-4 h.
<u>Fluidoterapia</u>	- 10-20 ml/kg/h - 10-15 ml/kg/h	IV SC		- 100 ml/kg/dia - Aquecer antes de administrar
Combinação tripla: - Medetomidina + Ketamina + Butorfanol	- 0,15-0,2 mg/kg + 5-10 mg/kg + 0,05 mg/kg	SC	Indução anestésica	Podem ser administrados conjuntamente, na mesma seringa; Dose máxima de medetomidina: 0,25 mg/kg; Dose máxima de ketamina: 0,15 mg/kg; Efeito anestésico: 30-40 min.
<u>Midazolam</u>	0,5-2 mg/kg	IV	Tranquilizante	Pode ser administrado como indutor anestésico após pré-medicação com Hypnorm®
<u>Isoflurano</u>	0,25-2%	Inalatória		Agente anestésico volátil para manutenção anestésica

