

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

RODRIGO LOPES DE FELIPE

**INFLUÊNCIA DE CINCO PROTOCOLOS ANESTÉSICOS SOBRE O
HEMOGRAMA DE COELHOS (*Oryctolagus cuniculus familiaris*)**

UBERLÂNDIA – 2019

RODRIGO LOPES DE FELIPE

**INFLUÊNCIA DE CINCO PROTOCOLOS ANESTÉSICOS SOBRE O
HEMOGRAMA DE COELHOS (*Oryctolagus cuniculus familiaris*)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Doutorado, da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Ciências Veterinárias.

Área de concentração: Saúde Animal.

Orientador: Prof. Dr. Duvaldo Eurides

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

F315i
2019

Felipe, Rodrigo Lopes de, 1976
Influência de cinco protocolos anestésicos sobre o hemograma de
coelhos (*Oryctolagus cuniculus familiaris*) [recurso eletrônico] /
Rodrigo Lopes de Felipe. - 2019.

Orientador: Duvaldo Eurides.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa
de Pós-Graduação em Medicina Veterinária.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2019.1241>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Veterinária. 2. **Hemoglobinometria** . 3. Anestesia veterinária. 4.
Bupivacaína. I. Eurides, Duvaldo, 1945, (Orient.) II. Universidade
Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Agronomia. III.
Título.

CDU: 619

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Secretaria da Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias

BR 050, Km 78, Campus Glória , Uberlândia-MG, CEP 38400-902 Telefone: (34) 2512-6811 - www.ppgcv.famev.ufu.br -
mesvet@ufu.br

ATA

Ata da defesa de **TESE DE DOUTORADO** junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de: TESE DE DOUTORADO Nº PPGCV/004/2019

Data: 27/02/2019 Hora início: **15:00 horas.**

Discente: **RODRIGO LOPES DE FELIPE** - Matrícula – 11413MEV019

Título da Tese: INFLUÊNCIA DE CINCO PROTOCOLOS ANESTÉSICOS SOBRE O HEMOGRAMA DE COELHOS (*Oryctolagus cuniculus familiaris*).

Área de concentração: SAÚDE ANIMAL

Linha de pesquisa: ANESTESIOLOGIA E CIRURGIA

Projeto de Pesquisa de vinculação: USO DE FARMACOS E TÉCNICAS NA ANESTESIA REGIONAL DE PEQUENOS ANIMAIS

Reuni-se na sala 2D54, bloco 2D - Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, assim composta: Professores(as) Doutores(as): **ANTÔNIO VICENTE MUNDIM** - UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA; **LÁZARO ANTÔNIO DOS SANTOS** - UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, **RODRIGO SUPRANZETTI DE REZENDE** - UNIVERSIDADE DE UBERABA, **JOÃO ANTÔNIO ZANARDO** - CENTRO UNIVERSITÁRIO DO TRIÂNGULO e **DUVALDO EURIDES** orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da comissão Dr./Dra. DUVALDO EURIDES concedeu a palavra ao(a) candidato(a) para uma exposição do seu trabalho, contando com o tempo máximo de 50 minutos. A seguir o(a) senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos examinadores, que passaram a argüir o(a) candidato(a), durante o prazo máximo de (30) minutos, assegurando-se ao mesmo igual prazo para resposta. Ultimada a argüição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Comissão Julgadora, em sessão secreta, considerou o(a) candidato(a):

(X) APROVADO

() REPROVADO

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou o (a) candidato (a) aprovado (a) sugerindo um novo título para o trabalho:

Esta defesa de Tese de Doutorado é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme Regulamento do Programa, Legislação e a Regulamentação Interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar o(a) Presidente encerrou os trabalhos às **17** horas e **20** minutos, lavrou esta ata que será assinada por todos os membros da Comissão Examinadora. Uberlândia, 27 de Fevereiro de 2019.

PROF. DR. ANTÔNIO VICENTE MUNDIM

DR. LÁZARO ANTÔNIO DOS SANTOS

PROF. DR. RODRIGO SUPRANZETTI DE REZENDE

PROF. DR. JOÃO ANTÔNIO ZANARDO

PROF. DR. DUVALDO EURIDES



Documento assinado eletronicamente por **Antônio Vicente Mundim, Professor(a) do Magistério Superior**, em 07/03/2019, às 15:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lazaro Antonio dos Santos, Técnico(a) de Laboratório**, em 11/03/2019, às 15:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo SupranzeU de Rezende, Usuário Externo**, em 12/03/2019, às 12:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Antonio Zanardo, Usuário Externo**, em 12/03/2019, às 14:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **duvaldo Eurides, Usuário Externo**, em 12/03/2019, às 15:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1057564** e o código CRC **346E0629**.

AGRADECIMENTOS

Pela honra e glória do nosso Senhor Jesus Cristo, mais uma etapa da vida se completou, agradeço pelo dom da vida, pela oportunidade de poder estudar e multiplicar os talentos recebidos.

Ao programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Medicina Veterinária pela oportunidade do curso de Doutorado.

Aos Professores Dr. Antonio Vicente Mundim, Dr. Ednaldo Carvalho Guimarães e Dr. Francisco Claudio Dantas Mota, pela dedicação a minha causa, e também que pela suas vastas experiências e conhecimentos puderam fazer com que meus horizontes pudessem ser expandido.

Ao meu orientador, o Professor Dr. Duvaldo Eurides, que aceitou o desafio e com paciência, amizade, sabedoria e muita competência conduziu este trabalho desde o início, muito obrigado Professor.

A toda equipe do hospital veterinário da UFU, que me acolheram como um dos seus e muito contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho. Aos médicos veterinários, Leandro Willian Borges, Débora Souza de Oliveira, Patrícia Alvim Sacarabucci, Rafael Rocha Souza que disponibilizaram uma parte de seu tempo para auxílio desta pesquisa. Ao técnico de laboratório Felipe Cesar Gonçalves, que foi fundamental na realização deste projeto.

Aos meus irmão, Tiago e Adriana, ao meu pai Pedro, e saudosa mãe Nilda, é pensando em vocês que tenho força para continuar a luta.

A minha amada companheira, Alciele, que com alegria, bom humor, dedicação e cumplicidade me ajudou a cuidar de vários aspectos desta pesquisa.

*“SONHO QUE SE SONHA SÓ, É APENAS UM SONHO
 QUE SE SONHA SÓ, MAS SONHO QUE
 SONHA JUNTO É REALIDADE”*

SEIXAS, R.

*“Esta obra é dedicado a família, aos amigos,
ao trabalho, a perseverança e a Deus!”
ATÉ AQUI NOS AJUDOU DO SENHOR!!!*

RESUMO

As técnicas anestésicas tem evoluído significativamente proporcionando conforto, humanidade e analgesia aos animais em procedimentos cirúrgicos e ambulatoriais. Frequentemente são utilizados o cloridrato de bupivacaína de ação local para procedimentos rápidos que envolvem pequenas áreas, e o cloridrato de cetamina, que além de causar sedação no animal, também tem a utilidade para contenção química. Possuem a capacidade e propriedade de serem associados durante um procedimento para obter uma somatória de ação ou diminuir doses desnecessárias. Foram utilizados 30 coelhos, adultos, separados em cinco grupos (GR) de igual número (n=6), para analisar a influência de cinco protocolo anestésicos sobre o hemograma, sendo o GR1 – cetamina 20mg/Kg, IM; GR2 – bupivacaína dose mínima, IM; GR3 – bupivacaína dose máxima não letal, IM; GR4 cetamina 20mg/Kg, IM + bupivacaína dose mínima epidural lombossacra; GR5 – cetamina 20mg/Kg IM+ bupivacaína dose máxima não letal epidural lombossacra. O sangue dos animais foram colhido antes da realização da anestesia, momento zero (M0) e decorridos 10 (M10), 30 (M30) e 50 (M50) minutos da realização de cada protocolo. Observou-se reduções significativas de hemácias, hemoglobina, hematócrit, linfócitos e leucócitos totais, tanto nos grupos quanto nos momentos da coleta, sugerindo que os agentes anestésicos podem gerar alterações no tecido sanguíneo.

Palavras-chave: hemantimetria, hemoglobinometria, leucograma, intramuscular, lombos sacra

ABSTRACT

The anesthetic techniques have been evolving significantly providing comfort, humanity and analgesia to the animals in surgical and outpatient procedures. Local action bupivacaine hydrochloride is often used for rapid procedures involving small areas, and ketamine hydrochloride, which in addition to cause sedation in the animal, also has the utility for chemical containment. They have the ability and property to be associated during a procedure to get a sum of their action or to decrease unnecessary doses. Thirty adult rabbits were divided into five groups (GR) of equal numbers (n = 6), to analyze the influence of five anesthetic protocols on the hemogram, being GR1 - ketamine 20mg / kg, IM; GR2 - bupivacaine minimum dose, IM; GR3 - bupivacaine maximum non-lethal dose, IM; GR4 ketamine 20mg / kg, IM + bupivacaine minimal epidural lumbosacral dose; GR5 - ketamine 20mg / kg, IM + bupivacaine maximum dose non-lethal epidural lumbosacral. The blood of the animals was collected before performing the anesthesia, moment zero (M0) and after 10 (M10), 30 (M30) and 50 (M50) minutes of the accomplishment of each protocol. Significant reductions in red blood cells, hemoglobin, hematocrit, lymphocytes and total leukocytes were observed in both, the groups and at the time of collection, suggesting that anesthetic agents can generate changes in blood tissue.

Keywords: hematimetry, hemoglobinometry, leukogram, intramuscular, lumbosacral

Sumário

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	10
1.1. Introdução	10
1.2. Revisão de Literatura	12
Referências.....	17
CAPÍTULO 2	23
Influência de cinco protocolos anestésicos sobre eritrograma e plaquetograma	23
de coelhos (<i>Oryctolagus cuniculus familiaris</i>)	23
RESUMO	24
ABSTRACT	24
INTRODUÇÃO	25
MATERIAL E MÉTODOS	26
RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
CONCLUSÕES.....	33
REFERÊNCIAS.....	34
CAPÍTULO 3	38
Influência de cinco protocolos anestésicos sobre parâmetros leucocitários.....	38
de coelhos (<i>Oryctolagus cuniculus familiaris</i>)	38
RESUMO	39
ABSTRACT	39
INTRODUÇÃO	40
MATERIAL E MÉTODOS	41
RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
CONCLUSÕES.....	48
REFERÊNCIAS.....	49
ANEXO I - Diretrizes e normas para publicação de artigo na revista	53
ANEXO II – Protocolo CEUA.....	59

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1. Introdução

Na medicina veterinária, para a realização da maioria das técnicas de manipulação e contenção são associados fármacos anestésicos. Entretanto, toda substância farmacológica pode ocasionar tanto benefícios quanto danos (UDELSMANN et al., 2006; RANG et al., 2007). Com intuito de minimizar ou prevenir os riscos e contribuir para o processo terapêutico, Carstens et al. (2011) citaram que monitorar o animal durante o período em que está anestesiado é de fundamental importância.

Com a evolução da farmacologia os procedimentos cirúrgicos deixaram de ser considerados cruentos e entraram em um âmbito de cuidado muito preconizado, principalmente com o advento dos anestésicos (SANTOS et al., 2015). Apesar de serem de utilização comum, e dos avanços tecnológicos estarem sendo introduzidos com frequência, sua utilização ainda pode ocasionar efeitos colaterais quanto ao uso combinado, local e técnica de administração (UDELSMANN; MELO, 2015). Assim, a utilização de anestésicos independente do paciente pode ocasionar reações adversas (FUTEMA, 2002).

Na anestesiologia, os bloqueios periféricos são alternativas quando se quer uma analgesia pós-operatória, sendo uma das técnicas amplamente utilizadas minimizando os efeitos deletérios que podem advir da anestesia geral, além de reduzir custos e promover mais agilidade. Um fármaco amplamente utilizado para isto é o cloridrato de bupivacaína, por ser um anestésico de longa duração sendo frequentemente utilizado no controle da dor (DUMA et al., 2005; MORGAN, 2006; YADEAU; LASSALA, 2008; FRÓIS et al., 2015).

O cloridrato de bupivacaína tem sido empregado como anestésico local na medicina veterinária sem, no entanto, ter seus efeitos sistêmicos, hematológicos e bioquímicos plenamente elucidados. Dentre as suas reações adversas são referidas os efeitos cardiovasculares e neurológicos (UDELSMANN et al., 2006; UDELSMANN; MELO, 2015) e apesar de ser um agente local, pode induzir a uma intoxicação sistêmica (ETTINGER et al., 2007).

A toxicidade de uma substância medicamentosa pode ser separada em dose tóxica letal e dose máxima não letal (RANG et al., 2007). Em relação a bupivacaína, a dose usual terapêutica é de 0,25mg/Kg, e a máxima não letal é 2,0mg/Kg, para pequenos animais como roedores e logomorfos (SKARDA; RANQUILI, 2007). O conhecimento destas posologias é importante, pois o aumento de doses é diretamente proporcional ao risco do aparecimento de reações adversas principalmente pela probabilidade de absorção sistêmica (FARIA-SILVA et al., 2016).

Muitas vezes é necessário efetuar associações para a terapêutica anestésica com a finalidade de diminuir as doses utilizadas, proporcionando maior segurança ao animal (CARREGARO et al., 2010). Contudo, os fármacos que são associados também podem imobilizar o animal para manipulação, e o cloridrato de cetamina apresenta tais funções devido a sua capacidade de atuar em diversos receptores do sistema nervoso central com ampla ação farmacológica (OLIVEIRA et al., 2004; PITT et al., 2006; SPOLTI et al., 2013).

Foi referido por Kohrs e Durieux (1998) que o cloridrato de cetamina foi introduzido no mercado médico a cerca de 30 anos, como terapia única capaz de ocasionar analgesia, perda da consciência e imobilidade. Entretanto, devido aos seus efeitos colaterais não é frequentemente utilizado (LUFT; MENDES, 2005).

O cloridrato de bupivacaína e o cloridrato de cetamina, podem proporcionar consequências orgânicas aos animais (DAMY et al., 2010). A instalação de anemias é um desses efeitos que pode prejudicar a oxigenação tecidual e afetar o processo de recuperação. Além disso, as quedas de leucócitos e plaquetas também podem causar efeitos deletérios nos animais (HEAVNER, 1996; MCKELVEY; HOLLINGSHEAD, 2000).

Aos anestésicos, no tecido sanguíneo, são relatados relações como leucemias, reações de hipersensibilidade, metemoglobinemia, supressão do sistema imunológico e diminuição da hemoglobina e hematócrito. Além de sua ação no músculo liso vascular que pode causar danos no sistema hemodinâmico do paciente (RANG et al., 2007; KILIÇ, 2008; COSTA et al., 2013).

Os efeitos da associação de medicamentos anestésicos são importantes, pois existe uma tendência de um tratamento multimodal no fornecimento de analgesia para os pequenos animais. Consiste na utilização concomitante de mais de um agente pertencentes a classes terapêuticas diferentes para aperfeiçoar o controle dos desconfortos durante os procedimentos, mantendo doses mínimas de cada fármaco (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002). No entanto, mesmo em doses reduzidas podem surgir reações adversas potencializadas pela administração de mais de um medicamento (RANG et al., 2007).

Os agentes anestésicos podem ser utilizados de diversas formas em diferentes vias de administração (RIVOIRE, et al., 2004; GERING et al., 2015). Neste contexto, Moura et al. (2015) referiram que qualquer substância que esteja em contato com o sistema nervoso central deve ser avaliada quanto a sua toxicidade.

Pesquisas que relacionam efeitos farmacológicos, tóxicos e técnicas de administração foram aperfeiçoadas ao longo dos anos, e no que se refere a experimentação, a utilização de animais não é uma prática nova. Várias das inovações nas áreas biomédicas se devem a

utilização de modelos animais (MIZIARA et al., 2012). Por sua vez, o coelho é frequentemente empregado nos biotérios brasileiros como uma alternativa relevante para a pesquisa devido ao seu fácil manejo (CANDUZ et al., 2007; MIZIARA et al., 2012).

Avaliar os efeitos de protocolos anestésicos com o cloridrato de bupivacaína isolado ou em associação ao cloridrato de cetamina em administração intramuscular e epidural lombossacra, sobre os parâmetros hematológicos de coelhos da raça Nova Zelândia (*Oryctolagus cuniculus familiaris*), pode auxiliar no entendimento sobre as reações do organismo dos animais frente aos anestésicos.

1.2. Revisão de Literatura

Fora do âmbito das anestesias gerais, pode-se através de fármacos específicos e técnicas adequadas, obter uma neutralização da emissão de estímulos ao sistema nervoso central com as anestesias regional e local. Podem ser administrados sob várias técnicas como o bloqueio de plexos, infiltração local e a via epidural (CARROLL, 1999).

As anestesias regionais têm despertado interesse significativo, principalmente quando existe a necessidade de associar fármacos. Estas associações são importantes por diminuírem os efeitos colaterais dos protocolos anestésicos utilizados (ULDELSMANN; MELO, 2015).

A anestesia local foi definida como um bloqueio de forma reversível de uma condução em um nervo específico, o que resulta em dessensibilização sem, contudo perda da consciência (FERREIRA, 1999). Por esta característica, Carvalho e Matias (1997) referiram que sua peculiaridade é a sua eficiência e segurança em procedimentos ambulatoriais.

Existe uma hierarquia na função anestésica relacionada as funções neuronais periféricas após a aplicação de uma anestesia local. Em primeiro lugar, ocorre um bloqueio nas fibras autônomas, e logo depois as responsáveis pela sensibilidade térmica, da dor e do tato. Em seguida, dessensibiliza-se as de pressão e vibração e as últimas a serem atingidas pelo fármaco são as proprioceptivas e as motoras (FERREIRA, 1999).

A escolha do tipo de anestesia a ser utilizada, se relaciona as vias de administração disponíveis, que por sua vez são direcionadas baseadas em fatores como o tipo de ação desejada, se local ou geral, e rapidez de ação. Este último condiciona se a medicação será infundida pela via muscular, venosa ou pulmonar (RANG et al., 2007).

A via intramuscular apresenta uma absorção rápida, ideal para infiltrações de volumes moderados de diversos veículos como aquosos, oleosos, suspensões e formadores de depósitos. No entanto, são procedimentos dolorosos e com risco de aparecimento de lesões

musculares e inflamações. Procedimentos nos membros pélvicos de animais podem ser realizados para bloquear o nervo isquiático (SPINOSA et al., 2008).

Outra forma de se utilizar os anestésicos locais é pela via epidural, que pode ser realizado através de variados medicamentos e de diferentes mecanismos de ação (CARVALHO; LUNA, 2007), com a principal vantagem de um prolongamento do período de tempo de ação do fármaco em comparação a outras vias (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002). É recomendada em casos de alto risco cirúrgico, cesarianas, analgesia caudal, algumas toracotomias, enfermos politraumatizados e amputações (CARROL, 1999; BISTNER et al., 2002).

O cloridrato de bupivacaína é um anestésico local e quando administrada de forma epidural lombossacra oferece analgesia satisfatória nos períodos trans e pós-operatório. Propicia analgesia em procedimentos como cirurgia descompressiva e de estabilização da síndrome da cauda equina e fraturas em geral, e permite também que anestésicos gerais possam ter seu consumo reduzido (TORTAMANO; ARMONIA, 2001; TUDURY et al., 2014).

O uso rotineiro da bupivacaína em procedimentos ambulatoriais está relacionado ao seu baixo custo e a eficácia (FRÓIS et al., 2015). Obteve uma adesão aceitável por que em relação a lidocaína, apresenta capacidade tóxica quatro vezes menor e potencial anestésico maior, com início de ação rápido e com efeito anestésico de longa duração (RANALI; VOLPATO, 1990; MALAMED, 2004; RANG et al., 2007). É referido como um dos anestésicos locais mais utilizados em pequenos animais (CARROL, 1999). Os agentes anestésicos de longa duração apresentam uma preferência nas práticas clínicas por suprimir a necessidade de consecutivas administrações (BISTNER et al., 2002).

Em relação a outros anestésicos locais, apesar de sua relativa segurança, a bupivacaína é que apresenta maior risco cardíaco, com maior capacidade de penetrar nas membranas do coração e maior resistência após eventual parada cardíaca (PAIVA; CAVALCANTI, 2005).

Os anestésicos locais, como o cloridrato de bupivacaína, bloqueiam canais de sódio impedindo com que a célula nervosa desencadeie o seu potencial de ação, logo não ocorre a despolarização e a transmissão do impulso (RANG et al., 2007).

As anestesias regionais têm despertado interesse significativo, ainda mais quando existe a necessidade de associação entre mais de um fármaco. Estas associações são importantes por diminuírem os efeitos colaterais dos protocolos (ULDELSMANN; MELO, 2015). No entanto, os anestésicos podem induzir alterações hemodinâmicas significativas e afetar o sistema nervoso central. Exercendo uma influência sobre órgãos linfoides e

substâncias como o cortisol e a adrenalina, que podem interferir sobre a atividade dos linfócitos e modular toda a resposta inflamatória após uma cirurgia (FELTEN et al., 1987; STRAUB et al., 1998; PICOLLO et al., 2012).

Nos contexto das anestesias existe o cloridrato de cetamina, que apresenta a importância de induzir sedação e causar imobilidade do animal para a realização de procedimentos clínicos e cirúrgicos (HART et al., 2001; RODRIGUES et al., 2006). Foi idealizada em 1962 a partir da feniciclina para ser utilizada principalmente como anestésico de ação dissociativa induzindo a um estado cataplético (GARCIA, 2007). Apresenta baixa ligação a proteínas plasmáticas, o que confere ao fármaco uma ação rápida, por sua vez sua farmacodinâmica é ampla, pois interage com vários receptores em diferentes locais de ação. Sua atuação abrange os receptores de glutamato além de interferir em vias opioides, gabaérgicas, serotoninérgicas, de acetilcolina, noradrenalina e dopamina (GARCIA, 2007).

Os receptores NMDA respondem ao neurotransmissor glutamato de forma excitatória e são encontrados em 80% dos neurônios cerebrais (BANNERMAN et al., 1995). Portanto, a cetamina inibe os neurônios pós-sinápticos onde os receptores NMDA se encontram localizados e reduz a estimulação do sistema nervoso central (PLENNINGER et al., 2002), onde também existem receptores não NMDA, e ao serem inibidos possivelmente ativa os sistema nervoso simpático que também e induz a ação analgésica (GONZALES et al., 1995; GORDH et al., 1995).

Sobre os receptores opioides, a cetamina não possui ação analgésica, porém apresenta importante efeito psicomimético como reação adversa (HUSTVEIT et al., 1995; RAEDER; STENSETH, 2000). A sua ação na inibição da transmissão colinérgica também é responsável pela alterações comportamentais induzida pela cetamina (DUVAL NETO, 2004). O aumento da pressão arterial, da frequência e débito cardíaco induzidos pelo fármaco foi referido por GARCIA (2007), como resultado de uma inibição da recaptura pelo neurônio de noradrenalina, o que eleva sua concentração na circulação. Vasconcelos et al. (2005) também descreveram a inibição da recaptura de dopamina pelo fármaco, e consequentemente sua ação central é aumentada justificando seus efeitos psicóticos. A serotonina também apresenta sua recaptura inibida após a administração da cetamina, que está relacionada com a analgesia, no entanto, esta farmacodinâmica também provoca emese (MARTIN et al., 1988; CRISP et al., 1991).

Após a administração de cetamina como resultado de sua farmacodinâmica, e em doses terapêuticas, ocasiona efeitos dissociativos, onde o paciente da espécie humana apresenta estado cataléptico, apresentando olhos abertos com pupilas dilatadas, mantendo alguns

reflexos. Pode ocorrer também nistagmo, lacrimejamento e salivação. É importante salientar que a margem de segurança da cetamina é satisfatória em relação aos efeitos cardiovasculares comuns em outros anestésicos (OLIVEIRA et al., 2004). Segundo Green (2000), esta margem terapêutica também é estendida ao sistema respiratório, além de que, o paciente mantém os reflexos esofágico e faríngeo. Porém a cetamina não deve ser utilizada isoladamente devido a sua baixa ação visceral (THURMON et al., 1996).

Uma medicação anestésica deve apresentar mínima ação tóxica sistêmica, além de não ter ação irritante nem vesicante. No entanto, estes pré-requisitos nem sempre são alcançados, pois os fármacos utilizados podem induzir alterações hemodinâmicas significativas (FARIA; MARZOLA, 2001; PICOLLO et al., 2012).

Os anestésicos locais apesar de possuírem ação localizada, podem além de bloquear a condução nervosa, interferir na fisiologia de muitos órgãos nos quais a transmissão está relacionada (TORTAMANO; ARMONIA, 2001). Foi evidenciado por Montan et al. (2007), que a utilização de tais agentes, sem o devido critério, causou óbitos em pacientes odontológicos devido a problemas relacionados a lidocaína.

As alterações variadas na fisiologia que um agente anestésico pode induzir, fazem com que algumas considerações devam ser feitas antes do procedimento (BIRCHARD; SHERDING, 2008). Assim, verificar a coloração das mucosas conjuntivas e orais com o intuito de verificar dentre outras coisas palidez que pode ser indício de anemias, enfatizando também a importância de se analisar hematócrito e hemograma (SHMON, 2007).

Foi referido por Carpenter (2012) os parâmetros hematológicos de coelhos, que se encontram especificados na tabela 1.

Tabela 1. Valores hematológicos de coelhos.

Parâmetros	Valores
Hematócrito (%)	30-50
Hemoglobina (g/dL)	8-17,5
Eritrócitos ($\times 10^6$)	4-8
VCM	58-66,5
CHCM	29-37
Plaquetas ($\times 10^3$)*	250-650
Leucócitos totais ($\times 10^3$)	5-12
Heterófilos (%)	35-55
Linfócitos (%)	25-50
Monócitos (%)	2-10
Eosinófilos (%)	0-3
Basófilos (%)	2-7

* Quesenberry, (2000)

Durante a ação de um anestésico, podem ocorrer efeitos fisiológicos importantes. Em cães foi descrito que a acepromazina, dexmedetomidina e xilazina foi capaz de reduzir os valores dos eritrócitos, hematócrito e hemoglobina em cães (PICIOLI et al., 2013). Para a bupivacaína já foi relatado leucopenia e linfopenia em felino (QUEIROGA et al., 2009), e em ratos a tiletamina e zolazepam induziram redução dos valores de eritrócitos, teor de hemoglobina, CHCM e linfócitos (PANDOLFI et al., 2017).

Com o intuito de verificar alguns destes efeitos que os anestésicos podem causar, pode ser utilizado animais de experimentação que ao longo dos anos tem sido importante no desenvolvimento das ciências da saúde para a validação de procedimentos, técnicas e terapêuticas. Objetivando-se assim, avaliar as hipóteses relacionadas a patologia, fazendo com que as técnicas desenvolvidas, testadas e validadas em modelos animais sejam essenciais para o desenvolvimento tanto da pesquisa quanto do ensino (CALASANS-MAIA et al., 2009; FELZEMBURGH et al., 2012).

Referências

- BANNERMAN, D.M. et al. Distinct components of spatial learning revealed by prior training and NMDA receptor blockade. *Nature*, v.378, p.182-186, 1995. <https://doi.org/10.1038/378182a0>.
- BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. *Manual Saunders: clínica de pequenos animais*, 3.ed. São Paulo: Roca, 2008. 2072p.
- BISTNER, S.I.; FORD, R.B.; RAFFE, M.R.M. Tratamento da dor em pacientes traumatizados. In: FORD, R.B; MAZZFERRO, E.M. (Eds.). *Kirk e Bistner: Manual de procedimentos veterinários & tratamento emergencial*. 7.ed. São Paulo: Roca, 2002. p.7-15.
- CALASANS-MAIA, M.D. et al. The rabbit as an animal model for experimental surgery. *Acta Cir. Bras.*, v.24, n.4, p.325-328, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502009000400014>.
- CANDUZ, B. et al. Epidurally lornoxicam administration - innocent. *J. Clin. Neurosci.*, v.14, n.10, p.968-974, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.10.006>.
- CARPENTER, J.W. *Exotic animal formulary*. 4.ed. Canadá: Elsevier, cap.8, 2012. 744p.
- CARREGARO, A.B. et al. Efeitos cardiorrespiratórios e analgésicos da cetamina por via epidural, por infusão intravenosa contínua ou pela associação de ambas, em cães submetidos à osteossíntese de fêmur. *Ciênc. Rural.*, v.40, n.1, p.1583-1589, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782010005000120>.
- CARROLL, G.L. Analgesics and pain. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v.29, n.3, p.701-717, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(99\)50056-9](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(99)50056-9).
- CARSTENS, A.M.G. et al. Efeito vasomotor após intoxicação aguda com bupivacaína e levobupivacaína via intraperitoneal em ratos, analisado por imagem infravermelha digital. *Rev. Bras. Anestesiol.*, v.61, n.2, p.188-201, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942011000200008>.
- CARVALHO, Y.K.; LUNA, S.P.L. Anestesia e analgesia por via epidural em cães: atualização farmacológica para uma técnica tradicional. *Clínica Veterinária*, v.12, p.68-76, 2007.
- CARVALHO, J.C.A.; MATHIAS, R.S. Farmacologia dos anestésicos locais. In: MANICA, J.T. (Eds.). *Anestesiologia: princípios e técnicas*. 2.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. p.332-340.
- CRISP, T. et al. The local monoaminergic dependency of spinal ketamine. *Eur. J. Pharmacol.*, v.194, n.2-3, p.167-172, 1991. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(91\)90101-U](https://doi.org/10.1016/0014-2999(91)90101-U).
- COSTA, P.F. et al. Hematologic changes in propofol anesthetized dogs with or without tramadol administration. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.65, n.5, p.1306-1312, 2013. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352013000500007>.

DAMY, S.B. et al. Aspectos fundamentais da experimentação animal – aplicações em cirurgia experimental. *Rev. Assoc. Méd. Bras.*, v.56, n.1, p.103-111, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000100024>.

DUMA, A. et al. Clonidine as an adjuvant local anaesthetic axillary brachial plexus block: a randomised, controlled study. *Br. J. Anaesth.*, v.94, n.1, p.112-116, 2005. <https://doi.org/10.1093/bja/aei009>.

DUVAL NETO, G.F. Anestésicos venosos. In: MANICA, J.T (Eds.). *Anestesiologias principios e técnicas*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p.560-597.

ETTINGER, J.E.M.T.M. et al. Técnica de Lichtenstein sob anestesia local em herniorrafias inguinais. *Arq. Bras. Cir. Dig.*, v.20, n.4, p.283-289, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202007000400014>.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R. (Eds.). *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002. p.324-326.

FARIA-SILVA, R. et al. Associação de clonidina e ropivacaína no bloqueio de plexo braquial para artroscopia de ombro. *Rev. Bras. Anestesiol.*, v.66, n.4, p.335-340, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2013.06.024>.

FARIA, F.A.C.; MARZOLA, C. Farmacologia dos anestésicos locais – considerações gerais. *Rev. Bras. Cir. Implantodont.*, v.8, n.29, 2001.

FELTEN, D.L. et al. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: Structure and function. *Immunol. Rev.*, v.100, n.1, p.225–260, 1987. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.1987.tb00534.x>.

FELZEMBURGH, V.A. et al. Comparison between the anesthetic induction times in the first and second surgery in rabbits. *Acta Cir. Bras.*, v. 27, n.7, p.482-486, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502012000700009>.

FERREIRA, M.B.C. Anestésicos locais. In: WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. (Eds.). *Farmacologia clínica para dentistas*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999. p.104-116.

FRÓIS, A.C.; LEÃO, B.C.C.; TAVARES, A.R.C. Escolha do anestésico local para bloqueio peribulbar: uma revisão de literatura. *Rev. Med. Minas Gerais*, v.25, (Supl.4), p.21-27, 2015. <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20150058>.

FUTEMA, F. Avaliação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. (Eds.). *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002. p.59-63.

GARCIA, J.B.S. Cetamina uma nova leitura. *Prática Hospitalar*. v.53, p.214-216, 2007.

GERING, A.P. et al. Anestesia epidural: revisão de literatura. *Rev. Bras. Med. Vet.*, v.13, n.25, 2015.

GONZALES, J.M. et al. Ketamine inhibits glutamate-, N-methyl-D-aspartate- and quisqualate-stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons. *Anesthesiol.*, v.82, n.1, p.205-2013, 1995. <https://doi.org/10.1097/00000542-199501000-00025>.

GORDH, T.; KARLSTEN, R.; KRISTENSEN, J. Intervention with spinal NMDA, adenosine and NO systems for pain modulation. *Ann. Med.*, v.27, n.2, p.229-234, 1995. <https://doi.org/10.3109/07853899509031964>.

GREEN, S.M.; LI, J. Ketamine in adults: what emergency physicians need to know about selection and emergence reactions. *Acad. Emerg. Med.*, v.7; n.3, p.278-281, 2000. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2000.tb01076.x>.

HART, C.Y.; BURNETT, J.C.; REDFIELD, M.M. Effects of avertin versus xylazine-ketamine anesthesia on cardiac function in normal mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, v.281, p.1938-1945, 2001. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.281.5.H1938>.

HEAVNER J.E. Drug interaction. In: THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. (Eds.). *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia*. 3.ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. p.35-36.

HUSTVEIT, O.; MAURSET, A.; OYE I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, and muscarinic receptors. *Pharmacol Toxicol.*, v.77, n.6, p.355-359, 1995. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1995.tb01041.x>.

KILIÇ, N. Cardiopulmonary, biochemical, and haematological changes after detomidine-midazolam-ketamine in calves. *Bull. Vet. Inst. Pulawy*, v.52, n.3, p.453-456, 2008.

KOHRS, R.; DURIEUX, M.E. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth. Analg.*, v.87, n.5, p.1186-1193, 1998. <https://doi.org/10.1097/00000539-199811000-00039>.

LUFT, A.; MENDES, F.F.S. S (+) Cetamina em baixas doses: atualização. *Rev. Bras. Anestesiol.*, v.55, n.4, p.460-469, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942005000400011>.

MALAMED, S.F. *Manual de anestesia local*. 5.ed. São Paulo: Elsevier, 2004. 398p.

MARTIN, D.C. et al. Anesthetic effects on 5-hydroxytryptamine uptake by rat brain synaptosomes. *Brain Res.*, v.455, n.2, p.360-365, 1988. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90095-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90095-9).

McKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K.W. The preanesthetic period. In: McKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K.W. (Eds.). *Small Animal Anesthesia & Analgesia*. 2.ed. St. Louis: Mosby, 2000. p.2-21.

MIZIARA, I.D. et al. Ética da pesquisa em modelos animais. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, v.78, n.2, p.128-131, 2012. <https://doi.org/10.1590/S1808-86942012000200020>.

MONTAN, M.F. et al. Mortalidade relacionada ao uso de anestésicos locais em odontologia. *R.G.O.*, v.55, n.2, p.197-202, 2007.

MORGAN, M.M. *Clinical anaesthesiology*. 4.ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2006. 1392p.

MOURA, L.F.L. et al. Subarachnoid meloxicam does not inhibit the mechanical hypernociception on carrageenan test in rats. *Rev. Bras. Anestesiol.*, v.65, n.2, p.124-129, 2015. <https://doi.org/10.1590/S1808-86942012000200020>.

OLIVEIRA, C.M.B. et al. Cetamina e analgesia preemptiva. *Revta. Bras. Anestesiol.*, v.54, n.5, p.739-752, 2004. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942004000500016>.

PAIVA, L.C.A.; CAVALCANTI, A.L. Anestésicos locais em odontologia: uma revisão. *Ci. Biol. Saúde*, v.11, n.2, p.35-42, 2005. <https://doi.org/10.5212/Plub.Biologicas.v.11i2.0005>.

PANDOLFI, K.P. et al. Efeito da Tiletamina-Zolazepam e Morfina em ratos: período de latência, avaliação bioquímica e hematológica. *A.S.A.*, v.5, p.13-23, 2017.

PICIOLO, A. et al. O uso da acepromazina, dexmedetomidina e xilazina em cães: alterações hematológicas e bioquímicas. *R. bras. Ci. Vet.*, v.20, n.1, p.13-19, 2013. <https://doi.org/10.4322/rbcv.2014.049>.

PICOLLO, C. et al. Hemodynamic and thermoregulatory effects of xylazine-ketamine mixture persist even after the anesthetic stage in rats. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.64, n.4, p.860-864, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352012000400011>.

PITT, J.; LARIVIÈRE, S.; MESSIER, F. Efficacy of Zoletil for field immobilization of raccoons. *Wildl. Soc. Bull.*, v.34, n.4, p.1045-1048, 2006. [https://doi.org/10.2193/0091-7648\(2006\)34\[1045:EOZFFI\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.2193/0091-7648(2006)34[1045:EOZFFI]2.0.CO;2).

PLENNINGER, E.G.; DURIEUX, M.E.; HIMMELSEHER, S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiol.*, v.96, n.2, p.357-366, p.2002. <https://doi.org/10.1097/00000542-200202000-00022>.

QUESENBERRY, K.E. Rabbits. In: BICHARD, S.J.; SHERDING, R.G (Eds.). *Saunders Manual of Small Animal Practice*. 3. ed. Philadelphia: Saunders Company, 2000. p.1346

QUEIROGA, L.B. et al. Intoxicação iatrogênica de um felino por cloridrato de bupivacaína. *Acta Sci. Vet.*, v.37, n.2, p.191-193, 2009. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.16250>.

RANG, H.P. et al. *Farmacologia*. 6.ed. São Paulo: Elsevier, 2007, 756 p.

RAEDER, J.C.; STENSETH, L.B. Ketamine: a new look at an old drug. *Curr. Opin. Anesthesiol.*, v.13, n.4, p.463-468, 2000. <https://doi.org/10.1097/00001503-200008000-00011>.

RANALI, J.; VOLPATO, M.C. Bupivacaína – anestésico local de longa duração: revisão sobre sua farmacologia e uso clínico em Odontologia. *R.B.O.*, v.47, n.6, p.36-40, 1990.

RIVOIRE, H.C. et al. Modelo de anestesia geral intramuscular em coelhos, para cirurgia experimental. *Vittalle*, v.16, n.2, p.39-47, 2004.

RODRIGUES, S.F. et al. Differential effects of chloral hydrate- and ketamine/xylazine-induced anesthesia by the s.c. route. *Life Sci.*, v.79, n.17, p.1630-1637, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.05.019>.

SANTOS, M.A. et al. Anestesia: aspectos históricos. *Revista Unilus, Ensino e Pesquisa*, v.12, n.28, p.120, 2015.

SEIXAS, R. *Prelúdio*. In: Gita, Amesterdã: Philips: 1974.

SHMON, C. Avaliação e preparação do paciente e da equipe cirúrgica. In: SLATTER, D. (Eds.). *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*. 3.ed. São Paulo: Manole, v.1, p.162-178, 2007.

SKARDA, R.T.; TRANQUILLI, W.J. Local and regional anesthetic and analgesic technique: dogs. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. (Eds.). *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*, Illinois: Wiley-Blackwell, 2007. p.561-594.

SPINOSA, H.S.; GORNIAK, S.I.; BERNARDI, M.M. *Farmacologia aplicada a medicina veterinária*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008. 824p.

SPOLTI, P. et al. Efeitos da associação de tiletamina/zolazepam ou cetamina S(+) / midazolam / tramadol para contenção química em bugios-ruivos (*Alouatta guariba Clamitans*). *Pesqui. Vet. Bras.*, v.33, n.2, p. 236-240, 2013. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013000200016>.

STRAUB, R.H. et al. Dialogue between the CNS and the immune system in lymphoid organs. *Immunol. Today*, v.19, n.9, p.409-413, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0167-5699\(98\)01297-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5699(98)01297-3).

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J., BENSON, G.J. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. (Eds.). *Lumb & Jones veterinary anesthesia*. 3.ed. Baltimore: Willians & Wilkins, 1996, p.183-209.

TORTAMANO, N.; ARMONIA, P.L. Anestésicos locais. In: TORTAMANO, N.; ARMONIA, P.L. (Eds.). *Guia terapêutico odontológico*. 14.ed. São Paulo: Santos. 2001. p. 30-41.

TUDURY, E.A. et al. Anestesia epidural na cirurgia descompressiva lombossacral de cães. *Arq. Bras. de Med. Vet. Zootec.*, v.66, n.3, p.787-796, 2014. <https://doi.org/10.1590/1678-41625353>.

UDELSMANN, A. et al. Comparação entre os efeitos hemodinâmicos da intoxicação aguda com bupivacaína racêmica e a mistura com excesso enatiomérico de 50% (S75-R25). Estudo experimental em cães. *Rev. Bras. Anestesiol.*, v.56, n.4, p.391-401, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942006000400007>.

UDELSMANN, A.; MELO, M.S. Hemodynamic changes with two lipid emulsions for treatment of bupivacaine toxicity in swines. *Acta Cir. Bras.*, v.3, n.2, p.87-94, 2015. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502015002000001>.

VASCONCELOS, S.M.M. et al. Cetamina: aspectos gerais e relação com a esquizofrenia. *Rev. Psiq. Clín.*, v.32, n.1, p.10-16, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000100002>.

YADEAU, J.T.; LASALA, V.R. Clonidine and analgesic duration afterpopliteal fossa nerve blockade: randomized, double-blind,placebo-controlled study. *Anesth Analg.*, v.106, n.6, p.1916-1920, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000100002>.

CAPÍTULO 2

Influência de cinco protocolos anestésicos sobre eritrograma e plaquetograma
de coelhos (*Oryctolagus cuniculus familiaris*)

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Influência de cinco protocolos anestésicos sobre eritrograma e plaquetograma de coelhos (*Oryctolagus cuniculus familiaris*)

[*Influence of five anesthetic protocols on erythrograph and plaquetogram of rabbits (*Oryctolagus cuniculus familiaris*)*]

R.L. Felipe¹, D. Eurides¹, P.A. Scarabucci¹, D.S. Oliveira¹,
F.C. Gonçalves¹, R.R. Souza¹, E.C. Guimarães¹, A. F. Peixoto².

¹ Universidade Federal de Uberlândia, UFU. Uberlândia, MG. Brasil.

² Centro Universitário do Triângulo, UNITRI. Uberlândia, MG. Brasil.

RESUMO

O cloridrato de cetamina e o cloridrato de bupivacaína são anestésicos utilizados na medicina veterinária, porém como qualquer outro medicamento podem causar efeitos adversos. Ainda existem dúvidas sobre a ação destes fármacos sobre o tecido sanguíneo. Objetivou-se avaliar os efeitos deste anestésicos isolado ou em associação intramuscular e epidural lombossacra sobre os parâmetros do eritrograma e plaquetograma de coelhos da raça Nova Zelândia. Foram utilizados 30 coelhos adultos em idade fértil separados em cinco grupos, de igual número (n=6). Cada grupo foi submetido a um diferente protocolo anestésico, em doses usuais ou doses máximas não letal. As amostras de sangue foram colhidas em momentos diferentes para avaliação dos valores do eritrograma e plaquetograma. Foi notado desvio do número de hemácias, valores de hematócrito e teor de hemoglobina, e também nas plaquetas portanto, os parâmetros do eritrograma podem ser alterado durante os procedimentos de anestésicos.

Palavras chaves: hemantimetria, hemoglobinometria, intramuscular, lombossacra

ABSTRACT

Ketamine hydrochloride and bupivacaine hydrochloride are anesthetics used in veterinary medicine, but like any other medicine can cause adverse effects. There are still doubts about the action of these drugs on blood tissue. The aim of this study was to evaluate the effects of this anesthetic alone or in combination with intramuscular and epidural lumbosacral on the parameters of the erythrograph and plaquetogram of New Zealand's breed rabbits. Thirty adult

rabbits of fertile age were separated into five groups, of equal numbers ($n = 6$). Each group underwent a different anesthetic protocol, at usual doses or maximum non-lethal doses. Blood samples were collected at different times to evaluate erythrograph and plaquetogram values. Deviations of the number of red blood cells, hematocrit values, hemoglobin content, and also in platelets were noted, therefore, erythrograph parameters can be altered during anesthetic procedures.

Keywords: hematometry, hemoglobinometry, intramuscular, lumbosacral

INTRODUÇÃO

O sucesso de uma anestesia está relacionada a fatores que dentre outras coisas avalia as características individuais dos pacientes (Bednarski *et al.*, 2011). Os agentes anestésicos são utilizados sempre que o paciente for submetido a situações que geram dor, como os procedimentos cirúrgicos. Assim, um estímulo nociceptivo constante na medula espinhal provoca alterações na modulação de neurônios, fazendo com que se tornem mais sensibilizados, culminando em um controle mais difícil da dor (Dobromylskyj *et al.*, 2001). Para evitar, ou minimizar os estímulos de dor, os anestésicos podem produzir um relaxamento e analgesia suficiente para que o animal não padeça (Riviera, 2002). No entanto, Mello *et al.* (2000) descreveram vários efeitos deletérios de agentes anestésicos, por que todos os fármacos podem interferir no organismo, tanto a curto quanto a longo prazo (Petroianu, 2011).

Com a finalidade de promover melhor ação e somatória de efeitos farmacológicos, a associação de anestésicos tem sido uma prática frequentemente utilizada (Lacerda *et al.*, 2010). Entretanto, uma associação farmacológica pode causar efeitos colaterais pela capacidade de interações entre fármacos, assim como a associação de anestésicos, independente do animal (Futema, 2002; Corletto, 2007).

O cloridrato de bupivacaína é frequentemente usado em variados procedimentos anestésicos, e sua toxicidade, efeitos sistêmicos, hematológicos e bioquímicos, tanto em humanos quanto em animais, ainda não foram bem elucidados (Udelsmann *et al.*, 2006). Já o cloridrato de cetamina é importante como medicação pré-anestésica por provocar sedação e diminuição da irritabilidade e agressividade. Além disso, ameniza as reações indesejáveis dos anestésicos (Fantoni e Cortopassi, 2002). Apresenta ampla margem de segurança, e nas doses

usuais causa imobilização, diminuição da consciência e do instinto de fuga (Hirano, 2011; Campagnol *et al.*, 2014).

Para promover uma anestesia de qualidade em coelhos, com uma rápida recuperação e diminuir efeitos excitatórios, é comum associar a cetamina a outros fármacos. A cetamina possui a capacidade de dissociar o córtex cerebral mantendo os reflexos protetores, produz analgesia profunda e catalepsia (Hedenqvist *et al.*, 2001; Valadão; 2009; Massone, 2011). Em animais silvestres sua utilização é importante, pois eles podem apresentar irregularidade comportamental e inesperada durante o procedimento clínico, onde a contenção química permite uma melhor assistência (Diniz *et al.*, 2017). A qualidade da anestesia está relacionada a capacidade de monitorização de sua profundidade e dos parâmetros vitais do animal durante sua ação. Portanto, a escassez de informações sobre as reações durante os protocolos anestésicos podem interferir na qualidade da anestesia (Read, 2004).

Os anestésicos podem provocar alterações no perfil hematológico dos animais, ocasionando modificações na oxigenação tissular, que pode prejudicar a recuperação pós cirúrgica. Além de que a diminuição de leucócitos e plaquetas podem também afetar a recuperação do animal e facilitar a instalação e ocorrência de processos infecciosos (Heavner, 1996; McKelvey e Hollingshead, 2000).

Devido a necessidade da utilização dos anestésicos, e os problemas que podem causar, Naves *et al.* (2006), afirmaram ser a avaliação hematológica é relevante pois permite estimar o estado atual de saúde do animal. Serve também para acompanhamento de tratamentos, sendo o coelho um bom modelo para estudos relacionados a estados fisiológicos e hematológicos (Spinelli *et al.*, 2012).

Objetivou-se avaliar o efeito de cinco protocolos anestésicos com o cloridrato de bupivacaína isolado ou em associação ao cloridrato de cetamina em administração intramuscular e epidural lombossacra, sobre o eritrograma e plaquetograma de coelhos da raça Nova Zelândia (*Oryctolagus cuniculus familiaris*).

MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Uberlândia (Protocolo 071/16), para utilização de 30 coelhos (*Oryctolagus cuniculus familiaris*) da raça Nova Zelândia sendo, 16 machos e 14 fêmeas com peso médio de 4,6kg, adultos em idade reprodutiva, e não castrados e não gestantes, para serem submetidos a cinco protocolos anestésicos. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais em baias cobertas, e os machos e as fêmeas foram mantidos separados em baias diferentes. Foram alimentados

com 120g de ração granulada (COMIGO, Goiânia, GO), por dia, por animal e 160g de feno quatro vezes por semana e água potável a vontade, e sob temperaturas e ciclo de luz/escuridão com variação de acordo com as condições ambientais.

Para o tratamento amostral os animais foram separados em cinco grupos (GR) de igual número (n=6). Para minimizar o estresse foram mantidos na sala de cirurgia experimental com a equipe por no mínimo uma hora antes da realização do experimento. Os coelhos foram submetidos a avaliação clínica e hematológica e os resultados foram confrontados com os descritos por Quesenberry (2000) e Carpenter (2012) sendo considerados saudáveis para participarem do experimento. Os valores dos parâmetros hematológico utilizados foram baseados nos encontrados nos animais no momento zero (M0) do período experimental.

As doses anestésicas mínimas e máximas não letais foram consideradas como referidas por Carpenter (2012) e Cortopassi *et al.* (2002) e os locais da administração anestésica e colheita de sangue foram tricotomizados e para antisepsia tópica foi utilizado álcool 70%, polivinilpirrolidona álcool 70%.

A distribuição dos animais nos grupos dos protocolos se encontra na tabela 1.

Tab. 1. Divisão dos grupos nos protocolos terapêuticos.

Grupos	Protocolos
GR1	Cetamina 20mg/Kg realizada no músculo bíceps femoral.
GR2	Dose mínima de cloridrato de bupivacaína (0,25mg/Kg) efetuada no músculo bíceps femoral.
GR3	Dose máxima não letal de cloridrato de bupivacaína (2,0mg/Kg) realizada no músculo bíceps femoral.
GR4	Cetamina 20mg/Kg efetuada no músculo bíceps femoral, após seu efeito (aproximadamente oito minutos) foi feito o cloridrato de bupivacaína dose mínima (0,25mg/Kg) epidural lomossacra.
GR5	Cetamina 20mg/Kg praticada no músculo bíceps femoral, após seu efeito (aproximadamente oito minutos) foi feito o cloridrato de bupivacaína dose máxima não letal (2,0mg/Kg) epidural lomossacra.

Para realização dos hemogramas foi colhido de cada animal 1,0mL de sangue periférico por punção da veia marginal da orelha externa direita (Silva *et al.*, 2007), onde foi fixado um cateter 24G para coleta de sangue. Imediatamente após a coleta, o sangue foi transferido para tubo contendo EDTA K₂ 10%, como anticoagulante. Em cada amostra de sangue determinou-se a hemantimetria, hemoglobinometria, hematócrito, a plaquetometria, os índices hemantimétricos absolutos, volume celular médio (VCM) e concentração da hemoglobina celular média (CHCM), efetuado em contador hematológico veterinário automático PocH 100 iv (SYSMEX, São José do Rio Preto).

As amostras de sangue dos animais de todos os grupos foram obtidas antes do procedimento anestésico nos momento zero (M0) e decorridos 10 (M10), 30 (M30) e 50 (M50) minutos após a anestesia.

As variáveis analisadas foram os sexos, os grupos (GR1, GR2, GR3, GR4 e GR5) e os momentos (M0, M10, M30 e M50), sendo consideradas de forma individual e comparadas entre si. O procedimento foi conduzido em delineamento inteiramente ao acaso composto de cinco grupos com seis animais em cada grupo. A análise estatística foi executada através de análise de variância e teste de comparação de médias Scott - Knott. Como análise prévia foi efetuada a verificação de normalidade de resíduos do modelo matemático. Para as avariáveis que apresentaram comportamento não normal efetuou-se a transformação Log(X), utilizando-se os softwares: SPSS 20, LibreOffice 5.0, Microsoft Excel 2010; Sisvar 5.3.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados referente ao sexo dos animais, e médias gerais, e os momentos da coleta estão dispostos na tabela 2.

Tabela 2. Média e desvio padrão da análise estatística dos parâmetros do eritrograma e plaquetograma por momento de coleta de sangue (MO) e sexo de coelhos submetidos aos cinco protocolos anestésicos.

Parâmetros/sexos	Momentos			
	M0	M10	M30	M50
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)				
Macho	5,79±0,08A	5,64±0,08A	5,57±0,08A	5,57±0,08A
Fêmea	5,75±0,12A	5,63±0,12A	5,57±0,11A	5,54±0,10A
Machos/Fêmeas	5,77±0,07a	5,64±0,07a	5,57±0,06a	5,56±0,06a
Hemoglobina (g/dL)				
Macho	14,2±0,12A	13,9±0,14A	13,7±0,14A	13,7±0,13A
Fêmea	13,7±0,31A	12,4±0,29A	13,1±0,26A	13,2±0,24A
Machos/Fêmeas	14,0±0,16a	13,6±0,15b	13,5±0,15b	13,5±0,13b
Hematórito (%)				
Macho	39,4±0,37A	38,5±0,41A	37,9±0,39A	37,8±0,42A
Fêmea	37,9±0,81A	36,9±0,73A	36,5±0,67A	36,4±0,63A
Machos/Fêmeas	38,8±0,43a	37,8±0,41b	37,3±0,37b	37,2±0,38b
VCM (fL)				
Macho	68,2±0,55A	68,2±0,56A	68,1±0,57A	68,0±0,56A
Fêmea	66,0±0,48A	65,7±0,43A	65,7±0,45A	65,8±0,43A
Machos/Fêmeas	67,2±0,42a	67,2±0,43a	67,1±0,45a	67,0±0,42a
CHCM (%)				
Macho	36,1±0,13A	36,1±0,18A	36,2±0,18A	36,1±0,16A
Fêmea	36,2±0,15A	36,2±0,12A	36,0±0,14A	36,2±0,18A
Machos/Fêmeas	36,2±0,10a	36,2±0,11a	36,1±0,12a	36,1±0,12a
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)				
Macho	291±17,41A	294±19,38A	281±18,40A	299±18,12A
Fêmea	273±22,33A	263±22,33A	252±25,17A	254±23,39A
Machos/Fêmeas	284±13,7a	281±15,1a	280±15,3a	268±14,8a

VCM: volume corpuscular médio. Valores da tabela transformados em Log (X). CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média. (a, b): médias seguidas por letras iguais minúsculas nas linhas não diferem entre si pelo teste Scott - Knott com 5% de significância. (A, B): média seguidas por letras iguais maiúsculas nas colunas não diferem entre si pelo teste Scott - Knott com 5% de significância.

M0: coleta de sangue antes da realização do protocolo anestésico. M10: coleta de sangue após 10 minutos da realização do protocolo anestésico. M30: coleta de sangue após 30 minutos da coleta do anestésico. M50: coleta de sangue após 50 minutos da realização do protocolo anestésico.

A utilização de anestésicos via epidural apresenta a vantagem de ocasionar poucas variações hematológicas (Skarda e Tranquili, 2007). Fato que não foi observado nesta experimento, uma vez que ocorreram diminuições significativas dos valores de hemácias, hemoglobina, hematócrito e plaquetas (Tab. 4). Portanto, a administração não venosa de anestésicos podem ocasionar efeitos sistêmicos, e essas alterações pode estar relacionada não apenas as vias de administração, como também a dose dos fármacos quanto a associação utilizada.

Os valores encontrados para o eritrograma e plaquetograma nos cinco grupos de coelhos antes da aplicação dos anestésicos permaneceram dentro dos limites fisiológicos antes da aplicação dos anestésicos, como citados por Carpenter (2012) para coelhos, confirmando a higidez dos animais.

O sexo dos animais não foi fator relevante para alterações nos parâmetros do eritrograma e plaquetograma, e não foram encontrados na literatura pesquisas que discutissem tais achados.

As médias gerais foram influenciada pelos momentos das coletas. Onde foi observado que o teor de hemoglobina e valor do hematócrito apresentaram significativa redução a partir do momento M0 (coleta de sangue antes da aplicação dos anestésicos), para os momentos M10 (coleta de sangue 10 minutos após aplicação do anestésico), M30 (30 minutos após aplicação do anestésico) e M50 (50 minutos após aplicação do anestésico), sem diferença significativa entre os momentos M10, M30 e M50.

Neste estudo, apesar de ser observada uma redução do número de hemácias, não foi estatisticamente significativa, o que pode estar relacionado aos elevados valores que as células apresentam na circulação, fazendo com que a diminuição de seu número possa não representar valores expressivos. No entanto, a diminuição sistemática do hematócrito e da hemoglobina indicam uma queda nos valores do eritrograma.

De forma similar a este estudo, Lacerda *et al.* (2010) anestesiaram cadelas para ovariosalpingohisterectomia associando cetamina/xilasina e tiletamina/zolazepam, intramuscular, observaram redução do número das hemácias, do valor do hematócrito e do teor de hemoglobina, com o tempo decorrido após a anestesia. Observações semelhantes também referida por Silva (2016), que utilizou propofol intravenoso e verificou redução do número das hemácias, do valor do hematócrito e do teor de hemoglobina em suínos com o decorrer do tempo de anestesia.

Resultados semelhantes aos obtidos por, Kiliç (2008) que empregou a cetamina com detomidina e midazolam intravenoso, em bovinos e verificou diminuição do hematócrito e da

hemoglobina, com o decorrer do período da ação anestésica. Tibúrcio *et al.* (2014) também, verificaram redução dos valores do hematócrito e da hemoglobina após injeção intravenosa de acepromazina, detomidina e xilazina em bovinos. Tais achados sugerem que independente do anestésico, via de administração e do animal, o tecido sanguíneo podem apresentar alterações nos valores do eritrograma.

A redução dos valores do eritrograma e plaquetograma pode ser explicada por quatro situações interligadas ou não, como sangramento do processo cirúrgico (Lacerda *et al.*, 2010), a apoptose celular e estresse oxidativo induzido por fármacos anestésicos (Delogu *et al.*, 2004), ação hipotensora e vasodilatadora dos anestésicos ocasionando sequestro esplênico (HOKA *et al.*, 1998) e sequestro em sítios não esplênicos (Wilson *et al.*, 2004). Os três últimos fatores se relacionam a ação sistêmica das substâncias utilizadas (Rang *et al.*, 2007). Neste estudo, como não houve procedimento cirúrgico pode-se inferir que os anestésicos influenciaram o eritrograma em relação a hemácias, hemoglobina e hematócrito por uma das formas sistêmicas apresentadas. Não foi verificado redução significativa do número de plaquetas, no entanto, sua redução gradativa acompanhou os momentos avaliados, sugerindo a ocorrência de efeitos sistêmicos, e não gerar significância estatística é um indício do seu elevado número na circulação, onde diminuição de sua porção pode não expressar valores significativos.

Os resultados obtidos neste experimento corroboram com os achados de Picioli *et al.* (2013), que detectaram redução do número de hemácias, do valor do hematócrito e do teor de hemoglobina após injeções intramusculares de acepromazina, dexmedetomidina e xilazina em cães.

Nesta pesquisa, apesar das reduções dos valores de hemácias, hemoglobina, hematócrito e plaquetas de machos e fêmeas, se mantiveram dentro dos limites fisiológicos (Carpenter, 2012), portanto, com metodologia anestésica utilizada não ocorreu alterações fisiológicas no tecido sanguíneo após sua administração.

Na tabela 3 encontram-se compilados dados sobre os grupos (GR) e os momentos de coleta (M) para os parâmetros do eritrograma e do plaquetograma.

O CHCM foi o único a apresentar valores com significativa redução, nos momentos M30 e M50, nos animais do grupo GR2 (bupivacaína dose mínima, IM), GR3 (bupivacaína dose máxima não letal, IM), GR4 (cetamina 20mg/Kg, IM + bupivacaína epidural dose mínima) e GR5 (cetamina 20mg/Kg + bupivacaína epidural dose máxima não letal). Não foram encontrado na literatura dados referentes aos resultados obtidos neste experimento. Esta diferença pode, provavelmente, estar relacionada a forma de cálculo efetuado (CHCM =

hemoglobina/hematócrito x 100). As variações mínimas, tanto na hemoglobina quanto no hematócrito, pode modificar os resultados destes parâmetros. Entretanto, não foram encontrados na literatura consultada citações sobre as variações deste parâmetro.

Tabela 3. Média e desvio padrão da análise estatística dos parâmetros do eritrograma e plaquetograma por grupos (GR) e momentos (M) de coelhos submetidos aos cinco protocolos anestésicos.

Parâmetros/momentos		Grupos				
		GR1 (n=6)	GR2 (n=6)	GR3 (n=6)	GR4 (n=6)	GR5 (n=6)
Hemácias (x10 ⁶ /µL)						
M0		5,69±0,12aA	5,89±0,11aA	5,84±0,16aA	5,64±0,19aA	5,79±0,20aA
M10		5,44±0,11aA	5,87±0,14aA	5,73±0,15aA	5,46±0,17aA	5,68±0,16aA
M30		5,36±0,12aA	5,73±0,13aA	5,75±0,10aA	5,45±0,16aA	5,79±0,17aA
M50		5,35±0,14aA	5,71±0,10aA	5,69±0,13aA	5,46±0,13aA	5,57±0,17aA
Hemoglobina (mg/dL)						
M0		14,1±0,34aA	14,2±0,25aA	13,9±0,21aA	13,8±0,44aA	14,1±0,54aA
M10		13,6±0,36aA	14,08±0,17aA	13,7±0,22aA	13,3±0,44 aA	13,8±0,46aA
M30		13,5±0,38aA	13,8±0,22aA	13,6 ±0,16aA	13,2±0,42 aA	13,4±0,85aA
M50		13,3±0,34aA	13,7±0,18aA	13,5±0,16aA	13,3±0,37 aA	13,5±0,43aA
Hematócrito (%)						
M0		38,7±0,82aA	39,1±0,80aA	38,8±0,59aA	38,2±1,22aA	38,9±1,41aA
M10		37,0±0,83aA	38,9±0,74aA	38,0±0,56aA	36,9±1,21aA	38,2±1,11aA
M30		36,4±0,89aA	37,9±0,57aA	38,1±0,38aA	36,8±1,16aA	37,4±1,09aA
M50		36,3±1,03aA	37,9±0,53aA	37,8±0,55aA	36,8±0,98aA	37,3±1,10aA
VCM (fL)						
M0		68,1±0,85aA	66,5±1,01aA	66,5±0,96aA	67,7±0,95aA	67,4±1,11aA
M10		68,1±0,91aA	66,4±1,02aA	66,4±0,95aA	67,6±0,96aA	67,2±1,15aA
M30		67,9±0,88aA	66,5±1,11aA	66,3±0,94aA	67,7±0,96aA	67,0±1,09aA
M50		67,8±0,91aA	66,4±0,99aA	66,5±0,92aA	67,5±1,02aA	67,0±1,04aA
CHCM (%)						
M0		36,3±0,2 aA	36,2±0,28aA	35,8±0,18aA	36,0±0,14aA	36,1±0,11aA
M10		36,6±0,22aA	36,2±0,36aA	35,9±0,1 aA	36,1±0,20aA	36,0±0,22aA
M30		37,2±0,24aA	36,2±0,13bA	35,8±0,21bA	35,7±0,15bA	35,9±0,16bA
M50		36,8±0,35aA	36,2±0,17bA	35,7±0,09bA	36,0±0,24bA	36,2±0,28bA
Plaquetas (x10 ³ /µL)						
M0		316±22,3aA	307±24,3aA	245±46,3 aA	286±37,0aA	265±12,1aA
M10		295±40,7aA	316±26,5aA	296±41,5 aA	268±29,4aA	229±27,1aA
M30		258±38,7aA	292±17,5aA	284±45,8 aA	271±43,1aA	236±20,3aA
M50		273±25,1aA	324±19,65aA	284±50,9 aA	282±41,7aA	236aA±14,2aA

VCM: volume corpuscular médio, valores da tabela transformados em Log (X). CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média. (a, b): médias seguidas por letras iguais minúsculas nas linhas não diferem entre si pelo teste Scott - Knott com 5% de significância. (A,B): média seguidas por letras iguais maiúsculas nas colunas não diferem entre si pelo teste Scott – Knott com 5% de significância.

M0: coleta de sangue antes da realização do protocolo anestésico. M10: coleta de sangue após 10 minutos da realização do protocolo anestésico. M30: coleta de sangue após 30 minutos da coleta do anestésico. M50: coleta de sangue após 50 minutos da realização do protocolo anestésico.

GR1: Cetamina 20mg/Kg realizada no músculo bíceps femoral.

GR2: Dose mínima de cloridrato de bupivacaína (0,25mg/Kg) realizada no músculo bíceps femoral.

GR3: Dose máxima não letal de cloridrato de bupivacaína (2,0mg/Kg) realizada no músculo bíceps femoral.

GR4: Cetamina 20mg/Kg efetuada no músculo bíceps femoral, após seu efeito (aproximadamente oito minutos) foi feito o cloridrato de bupivacaína dose mínima (0,25mg/Kg) epidural lomossacra.

GR5: Cetamina 20mg/Kg praticada no músculo bíceps femoral, após seu efeito (aproximadamente oito minutos) foi feito o cloridrato de bupivacaína dose máxima não letal (2,0mg/Kg) epidural lomossacra.

Na tabela 4 encontram-se os valores relacionando o sexo dos animais e médias gerais dentro em cada grupo para os parâmetros do eritrograma e plaquetograma.

Tabela 4. Valores das médias, erro padrão e resultados da análise estatística dos parâmetros do eritrograma e plaquetograma por grupos e sexo de coelhos submetidos aos cinco protocolos anestésicos.

Parâmetros/sexos	Grupos				
	GR1	GR2	GR3	GR4	GR5
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)					
Macho	5,54 \pm 0,06A	5,75 \pm 0,09A	5,70 \pm 0,09A	5,67 \pm 0,12A	5,76 \pm 0,11A
Fêmea	5,30 \pm 0,14A	5,89 \pm 0,03A	5,80 \pm 0,10A	5,33 \pm 0,08B	5,55 \pm 0,12A
Machos/Fêmeas	5,46 \pm 0,06b	5,80 \pm 0,06a	5,75 \pm 0,07a	5,50 \pm 0,08b	5,65 \pm 0,08a
Hemoglobina (g/dL)					
Macho	14,0 \pm 0,11A	14,0 \pm 0,14A	13,6 \pm 0,13A	13,9 \pm 0,22A	13,7 \pm 0,18A
Fêmea	12,8 \pm 0,31B	13,9 \pm 0,10A	13,7 \pm 0,14A	12,8 \pm 0,26B	13,7 \pm 0,42A
Machos/Fêmeas	13,6 \pm 0,17a	13,9 \pm 0,11a	13,7 \pm 0,09a	13,4 \pm 0,20a	13,7 \pm 0,22a
Hematócrito (%)					
Macho	38,1 \pm 0,33A	38,8 \pm 0,48A	38,7 \pm 0,38A	38,7 \pm 0,69A	38,2 \pm 0,49A
Fêmea	35,1 \pm 0,92B	37,8 \pm 0,18A	38,1 \pm 0,36A	35,7 \pm 0,61B	37,7 \pm 1,05A
Machos/Fêmeas	37,1 \pm 0,4a	38,5 \pm 0,33a	38,2 \pm 0,26a	37,2 \pm 0,5a	37,9 \pm 0,57a
VCM (fL)					
Macho	68,8 \pm 0,50A	67,5 \pm 0,54A	67,1 \pm 0,60A	68,3 \pm 0,84A	69,0 \pm 0,53A
Fêmea	66,3 \pm 0,10B	64,3 \pm 0,20 B	65,8 \pm 0,61aA	67,0 \pm 0,27A	65,2 \pm 0,43B
Machos/Fêmeas	68,0 \pm 0,41a	66,5 \pm 0,48b	66,4 \pm 0,44b	67,6 \pm 0,47a	67,1 \pm 0,51b
CHCM (%)					
Macho	36,8 \pm 0,18A	36,2 \pm 0,15A	35,7 \pm 0,10A	36,2 \pm 0,12A	35,8 \pm 0,08A
Fêmea	36,8 \pm 0,17A	36,4 \pm 0,22A	36,0 \pm 0,11A	35,9 \pm 0,14A	36,3 \pm 0,16A
Machos/Fêmeas	36,7 \pm 0,14a	36,3 \pm 0,12b	35,8 \pm 0,08c	35,9 \pm 0,09c	36,04 \pm 0,10a
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)					
Macho	273 \pm 13,9A	309 \pm 12,8A	349 \pm 31,5A	278 \pm 17,5A	247 \pm 16,7A
Fêmea	308 \pm 39,4A	310 \pm 20,7A	205 \pm 8,9B	275 \pm 32,0A	236 \pm 9,6A
Machos/Fêmeas	285 \pm 15,92a	310 \pm 10,69a	277 \pm 21,93a	275 \pm 18,38a	242 \pm 9,48b

VCM: volume corpuscular médio, valores da tabela transformados em Log (X). CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média. (a, b, c): médias seguidas por letras iguais minúsculas nas linhas não diferem entre si pelo teste Scott - Knott com 5% de significância. (A,B): média seguidas por letras iguais maiúsculas nas colunas não diferem entre si pelo teste Scott – Knott com 5% de significância.

GR1: Cetamina 20mg/Kg realizada no músculo bíceps femoral.

GR2: Dose mínima de cloridrato de bupivacaína (0,25mg/Kg) realizada no músculo bíceps femoral.

GR3: Dose máxima não letal de cloridrato de bupivacaína (2,0mg/Kg) realizada no músculo bíceps femoral.

GR4: Cetamina 20mg/Kg efetuada no músculo bíceps femoral, após seu efeito (aproximadamente oito minutos) foi feito o cloridrato de bupivacaína dose mínima (0,25mg/Kg) epidural lomossacra.

GR5: Cetamina 20mg/Kg praticada no músculo bíceps femoral, após seu efeito (aproximadamente oito minutos) foi feito o cloridrato de bupivacaína dose máxima não letal (2,0mg/Kg) epidural lomossacra.

A media geral do número de hemácias apresentaram valores significativamente menores no animais do GR1 (cetamina 20mg/Kg, IM) e GR4 (cetamina 20mg/KG, IM + bupivacaína dose mínima epidural lombossacra), e no grupo GR5 (cetamina 20mg/KG, IM + bupivacaína dose máxima não letal epidural lombossacra), apesar da redução não ser estatisticamente significativa, também foi observada em relação aos demais grupos (GR2 - bupivacaína dose mínima IM; GR3 bupivacaína dose máxima, IM).

Os animais do GR1 e GR4, submetidos a cetamina isolada ou em associação apresentaram número de hemácias significativamente inferior aos demais grupos. O menor número de hemácias pode ser atribuído a efeitos sistêmicos induzido pela cetamina como apoptose celular e estresse oxidativo, ação hipotensora e vasodilatadora causando sequestro

esplênico (HOKA *et al.*, 1998) e não esplênicos (Wilson *et al.*, 2004). Fato não observado nos animais que receberam a bupivacaína, sendo ainda que Petroianu (2011) atribui a cetamina a capacidade de causar esplenomegalia e possível diminuição dos valores do eritrograma. A diminuição de hemácias ocasionada pela cetamina, e não observada pela administração de bupivacaína pode se relacionar a ação menos tóxica da bupivacaína no eritrograma em administração intramuscular, sendo que Paiva e Cavalcanti (2005), a classificaram como um anestésico local de boa margem de segurança.

Apesar de não ocorrer em todas as espécies, é comum existir uma diferença nos valores dos parâmetros hematológicos entre machos e fêmeas (Silva *et al.*, 2014). Esta diferença pode ser atribuída a testosterona, que exerce um efeito hematopoiético mais intenso na medula óssea (Ray *et al.*, 2008). Tesser *et al.* (2016) analisaram a diferença dos padrões hematológicos entre cães e gatos de diferentes sexos e encontraram valores mais elevados nas hemácias para os machos, e Spinelli *et al.* (2012) com coelhos relataram uma contagem maior de eritrócitos nos machos.

Como a diferença entre machos e fêmeas do hematócrito e hemoglobina nos grupos não acompanhou a redução das hemácias, provavelmente os resultados encontrados estejam relacionadas com a diversidade fisiológicas entre machos e fêmeas do que ocasionada pelos anestésicos. Entretanto, supõem-se que devido as distinções hormonais as fêmeas deveriam apresentar, valores de eritrograma menores do que os machos.

Os valores significativamente diferentes para VCM e CHCM podem estar correlacionados ao método do cálculo utilizado (CHCM = hemoglobina/hematócrito x 100; VCM = hematócrio/eritrócitos x 10⁶). As mínimas variações na hemoglobina, no hematócrito e nos eritrócitos podem modificar os resultados destes parâmetros.

O propofol, a acepromazina e o tiopental podem aumentar o volume esplênico e ocasionar diminuição das células sanguíneas circulantes (O'Brien *et al.*, 2004), fato também relatado com a cetamina por Petroianu (2011). Os animais do grupo GR5 apresentaram redução significativa de plaquetas, neste grupo o protocolo utilizado pode ter causado retenção de células no baço ou terem apoptose celular e estresse oxidativo (Delogu *et al.*, 2004), ação hipotensora e vasodilatadora com consequente sequestro esplênico de plaquetas (HOKA *et al.*, 1998) e sequestro em sítios não esplênicos (Wilson *et al.*, 2004).

CONCLUSÕES

Devido a fisiologia dos machos o hematócrito e o teor de hemoglobina apresentaram valores superiores em relação as fêmeas.

A cetamina isolada intramuscular e associada a bupivacaína epidural lombossacra ocasionaram maiores alterações no eritrograma e plaquetograma do que a bupivacaína utilizada intramuscular, nas doses mínimas e máximas não letais.

Os valores do hematócrito e teor de hemoglobina apresentaram redução dos valores normais, sendo que nos períodos de 10, 30 e 50 minutos após a aplicação dos fármacos, ocorreram diminuições dos parâmetros.

REFERÊNCIAS

- BEDNARSKI, R.; GRIMM, K.; HARVEY R. *et al.* AAHA anesthesia guidelines for dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.46, n.6, p.377-385, 2011. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5846>.
- CAMPAGNOL, D.; LEMOS, F.R.; SILVA, E.L.F. *et al.* Comparação da contenção farmacológica com cetamina e xilazina, administradas pela via intramuscular no membro torácico ou pélvico, em jacarés-do-papo-amarelo juvenis. *Pesq. Vet. Bras.*, v.34, n.7, p.675-681, 2014. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2014000700012>.
- CARPENTER, J.W. *Exotic animal formulary*. 4.ed. Canadá: Elsevier, cap.8, 2012. 744p.
- CORLETT, F. Multimodal and balanced analgesia. *Vet. Res. Commun.*, v.31, p.59-63, 2007. <https://doi.org/10.1007/s11259-007-0085-5>.
- CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T.; BERNARDI, M.M. Anestesia local. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M. M. (Eds.). *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.129-136.
- DELOGU, G.; ANTONUCCI, A.; MORETI, S. *et al.* Oxidative stress and mitochondrial glutathione in human lymphocytes exposed to clinically relevant anesthetic drug concentrations. *J. Clin. Anesth.*, v.16, p.189 -194, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2003.07.007>.
- DINIZ, A.N.; PESSOA, G.T.; MOURA, L.S. *et al.* Computerized electrocardiogram in agoutis (*Dasyprocta prymnolopha* Wagler, 1831) anesthetized with ketamine and midazolam. *Pesq. Vet. Bras.*, v.37, n.2, p.150-155, 2017. <https://doi.org/10.1590/s0100-736x2017000200009>.
- DOBROMYLSKYJ, P.; FLECKNELL, P.A.; LASCELLES, B.D. *et al.* Pain assessment. In: FLECKNELL, P.A.; WATERMAN-PEARSON, A. (Eds.). *Pain management in animals*. London: WB Saunders, 2001. p.53-79. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-1767-4.50007-2>.
- FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T.; COROTOPASSI, S.R.G. (Eds.). *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002, p. 151.
- FUTEMA, F. Avaliação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. (Eds.). *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002. p.59-63.

HIRANO, L.Q.L. *Contenção farmacológica de jacaré-tinga Caiman crocodiles Linnaeus, 1758 com cetamina S(+) e cetamina racêmica, isolada ou em associação com o midazolam.* 2011. 55f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, 2011.

HEAVNER J.E. Drug interaction. In: THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. (Eds.). *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia*. 3.ed. Baltimore: Williams and Wilkins, cap.1, 1996. p.35-36.

HEDENQVIST, P.; ROUGHAN, J.V.; ORR, H.E. *et al.* Assessment of ketamine/medetomidine anaesthesia in the New Zealand White rabbit. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.28, n.1, p.18-25, 2001. <https://doi.org/10.1046/j.1467-2995.2001.00019.x>.

HOKA, S.; YAMAURA, K.; TAKENAKA, T. *et al.* Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasoconstrictive activity. *Anesthesiol.*, v.89, n.4, p.1495-1500, 1998. <https://doi.org/10.1097/00000542-199812000-00028>.

KILIÇ, N. Cardiopulmonary, biochemical, and hematological changes after detomidine-midazolam-ketamine in calves. *Bull. Vet. Inst. Pulawy*, v.52, n.3, p.453-456, 2008.

LACERDA, M.S.; SAMPAIO, R.L.; NUNES, T.C. Estudo hematológico e cardiorrespiratório em cadelas anestesiadas com cetamina-s/xilasina e tiletamina/zolazepam e submetidas a ovário-histerectomia. *Biosci. J.*, v. 26, n. 6, p. 913-918, 2010.

McKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K.W. The preanesthetic period. In: McKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K.W. (Eds.). *Small Animal Anesthesia & Analgesia*. 2.ed. St. Louis: Mosby, p.2-21.

MASSONE, F. *Anestesia veterinária*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 448p.

MELLO, J.R.B.; CASTRO JÚNIOR, J.F.; SILVA FILHO, A.P.F.S. Resposta hematológica, respiratória e cardiocirculatória de equinos submetido a três protocolos de indução anestésica. *Barz. J. Vet. Res. Amin. Sci.*, v.37, n.6, p.491-496, 2000. <https://doi.org/10.1590/S1413-95962000000600013>.

NAVES, E.A.; FERREIRA, F.A.; MUNDIN, A.V. *et al.* Valores hematológicos de macacos prego (*Cebus apela* – Linnaeus, 1758) em cativeiro. *Biosci. J.*, v.22, n.2, p.125-131, 2006.

O'BRIEN, R.T.; WALLER, K.R.; OSGOOD, T.L. *et al.* Sonographic features of drug-induced splenic congestion. *Vet. Radiol. Ultras.*, v.45, n.3, p.225-227, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2004.04039.x>

PAIVA, L.C.A.; CAVALCANTI, A.L. Anestésicos locais em odontologia: uma revisão de literatura. *Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde*, v.11, n.2, p.35-42, 2005. <https://doi.org/10.5212/Publ.Biologicas.v.11i2.0005>.

PETROIANU, A. Esplenomegalia induzida por drogas. *Acta Med. Port.*, v.24, p.977-982, 2011.

PICIOLI, A.; MARTINI, M.V.; MINERVINO, A.H.H. *et al.* O uso da acepromazina, dexmedetomidina e xilazina em cães: alterações hematológicas e bioquímicas. *R. bras. Ci. Vet.*, v.20, n.1, p.13-19, 2013. <https://doi.org/10.4322/rbcv.2014.049>.

QUESENBERRY, K.E. Rabbits. In: BICHARD, S.J.; SHERDING, R.G (Eds.). *Saunders Manual of Small Animal Practice*. 3. ed. Philadelphia: Saunders Company, 2000. p.1346

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. *et al.* Farmacologia. 6.ed. São Paulo: Elsevier, 2007, 756 p.

RAY, R.; NOVOTNY, N.M.; CRISOSTOMO, P.R. *et al.* Sex steroids and stem cell function. *Mol. Med.*, v.14, n.7-8, p.493-501, 2008. <https://doi.org/10.2119/2008-00004.Ray>.

READ, M.R. Evaluation of the use of anesthesia and analgesia in reptiles. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.224, n.4, p.547-552, 2004. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.547>.

RIVIERA, E.A. Anestesia em animais de experimentação. In: ANDRADE, A.; PINTO, S.C.; OLIVEIRA, R.S. (Eds.). *Animais de laboratório: criação e experimentação* [online]. Rio de Janeiro, Editora Fiocruz, 2002, p.255-262.

SKARDA, R.T.; TRANQUILLI, W.J. Local and regional anesthetic and analgesic technique: dogs. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. (Eds.). *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*, Illinois: Wiley-Blackwell, 2007. 1072p.

SILVA, L.A.F.; AMARAL, A.V.C.; EURIDES, D. *et al.* Uso do ester cianoecrilato como auxiliar na fixação de dispositivo intravenoso periférico em coelhos submetidos a procedimentos cirúrgicos experimentais. *Acta Sci. Vet.*, v.35, n.3, p. 327-332, 2007. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.16124>.

SILVA, I.O.; SILVA, F.F.R.; FUZESSION, L.F. *et al.* Hematology and blood biochemistry in wild hybrid marmosets from the Atlantic Forest, Brazil. *Cienc. Rural*, v.44, n.9, p.1596-1602, 2014. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20120822>.

SILVA, H.R.A. *Efeitos do óxido nitroso e do tipo de ventilação sobre a lactatosemia, glicemia e hemograma, em leitões anestesiados com propofol*. 2016. 61f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP, 2016.

SPINELLI, M.O.; GODOY, C.M.S.; MOTTA, M.C. *et al.* Parâmetros hematológicos normais em coelhos Nova Zelândia do biotério da faculdade de medicina da USP. *RESBCAL.*, v.1, n.3, p.224-228, 2012.

TESSER, S.; CAVAGNOLLI, N.I.; TORRIANI, T. *et al.* Perfil hematológico de cães e gatos na cidade de Bento Gonçalves, Rio Grande do Sul, Brasil. *Arq. Bras. Ciênc. Vet. Zool.*, v.19, n.1, p.47-51, 2016. <https://doi.org/10.25110/arqvvet.v19i1.2016.5790>.

TIBURCIO, M.; OLIVEIRA, M.S.; MARTINI, M.V. *et al.* Acepromazina, detomidina, ou xilazina na sedação de equinos: efeitos hematológicos e bioquímicos. *Rev. Acad. Agrár. Ambient.*, v.12, n.1, p.35-44, 2014. <https://doi.org/10.7213/academica.12.01.AO04>.

UDELSMANN, A.; MUNHOZ, D.C.; SILVA, W.A. *et al.* Comparação entre os efeitos hemodinâmicos da intoxicação aguda com bupivacaína racêmica e a mistura com excesso enatiomérico de 50% (S75-R25). Estudo experimental em cães. *Rev. Bras. Anestesiol.*, v.56, n.4, p.391-401, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942006000400007>.

VALADÃO, C.A.A. Anestésicos dissociativo. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. 2.ed. São Paulo: Roca, 2009. p.237-245.

WILSON, D.V.; EVANS, A.T.; CARPENTER, R.E. The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.31, p.102-108, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2987.2004.00152.x>.

CAPÍTULO 3

Influência de cinco protocolos anestésicos sobre parâmetros leucocitários de coelhos (*Oryctolagus cuniculus familiaris*)

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Influência de cinco protocolos anestésicos sobre parâmetros leucocitários de coelhos (*Oryctolagus cuniculus familiaris*)

*[Influence of five anesthetic protocols on leukocyte parameters of rabbits (*Oryctolagus cuniculus familiaris*)]*

R.L. Felipe¹, D. Eurides¹, P.A. Scarabucci¹, D.S. Oliveira¹,
F.C. Gonçalves¹, R.R. Souza¹, E.C. Guimarães¹, A.F. Peixoto².

¹ Universidade Federal de Uberlândia, UFU. Uberlândia, MG. Brasil

² Centro Universitário do Triângulo, UNITRI. Uberlândia, MG. Brasil

RESUMO

O cloridrato de cetamina e cloridrato de bupivacaína são anestésicos utilizados na medicina veterinária, porém pode causar efeitos adversos no tecido sanguíneo. Objetivou-se avaliar os efeitos dos fármacos e sua utilização isolada ou em associação intramuscular e epidural lombossacra, sobre os parâmetros do leucograma de coelhos da raça Nova Zelândia. Utilizou-se 30 coelhos adultos que foram separados em cinco grupos, de igual número. Cada grupo recebeu um protocolo anestésico diferente, em doses usuais ou doses máximas não letal. Os linfócitos e leucócitos totais foram os parâmetros que mais apresentaram desvios, sugerindo que o sistema imunológico pode ser alterado durante os procedimentos de anestésicos. A anestesia epidural associada ao cloridrato de cetamina e o cloridrato de bupivacaína ocasionou maiores alterações nos parâmetros hematológicos do que a bupivacaína intramuscular.

Palavras chaves: hemograma, intramuscular, lombossacra

ABSTRACT

Ketamine hydrochloride and bupivacaine hydrochloride are anesthetics used in veterinary medicine, but may cause adverse effects on blood tissue. The aim of this study was to evaluate the effects of these drugs and their use alone or in combination with intramuscular and epidural lumbosacral on the leukogram parameters of New Zealand's breed rabbits. Thirty adult rabbits were used, being separated into five groups of equal numbers. Each group received a different anesthetic protocol at usual doses or maximum non-lethal doses. Total lymphocytes and leukocytes were the parameters that showed the most deviations, suggesting

that the immune system can be altered during anesthetic procedures. Epidural anesthesia associated with ketamine hydrochloride and bupivacaine hydrochloride resulted in greater changes in haematological parameters than intramuscular bupivacaine.

Keywords: hemogram, intramuscular, lumbosacral

INTRODUÇÃO

As cirurgias podem ocasionar desconforto e dor nos animais, pelos estímulos constantes na coluna dorsal da medula espinhal tornando os neurônios mais sensíveis e o controle da dor mais difícil (Dobromylskyj *et al.*, 2001). Assim os agentes anestésicos podem minimizar ou neutralizar estes estímulos produzindo analgesia e relaxamento (Riviera, 2002).

O sucesso na utilização de medicamentos anestésicos passa pela consideração das condições específicas e individuais dos pacientes (Bednarski *et al.*, 2011) e Mello *et al.* (2000) ainda descreveram vários efeitos deletérios que os anestésicos podem causar, todas os fármacos podem de variadas formas interferirem no organismo tanto a curto quanto a longo prazo (Petroianu, 2011).

Com a finalidade de promover uma melhor ação e uma somatória de efeitos farmacológicos a associação de anestésicos tem sido uma prática bem utilizada (Lacerda *et al.*, 2010). Entretanto, uma associação farmacológica é passível de causar alterações na fisiologia do paciente pela capacidade de interações entre fármacos, e a utilização de anestésicos independente do animal, pode levar a eventos indesejáveis (Futema, 2002; Corletto, 2007).

Dentro dos fármacos comumente utilizados nas práticas veterinárias, tem-se o cloridrato de bupivacaína e o de cetamina. O primeiro, um anestésico local com larga utilização nos procedimentos anestésicos, e sua toxicidade e efeitos sistêmicos, hematológicos e bioquímicos tanto em humanos quantos em animais não estão bem elucidados (Udelsmann *et al.*, 2006). O cloridrato de cetamina é importante como medicação pré-anestésicas, por promover uma sedação e diminuição da irritabilidade e agressividade, além de amenizar as reações indesejáveis dos anestésicos (Fantoni e Cortopassi, 2002). Além disso, apresenta uma ampla margem de segurança, e nas doses usuais causa imobilização, diminuição da consciência e do instinto de fuga (Hirano, 2011; Campagnol *et al.*, 2014).

A qualidade de um procedimento anestésico está relacionada a capacidade de monitorização de sua profundidade e dos parâmetros vitais do animal durante sua ação, e a

escassez de informações sobre a reação dos animais durante os protocolos anestésicos podem interferir em tal qualidade (Read, 2004).

Em coelhos, para promover uma anestesia de qualidade com uma rápida recuperação e diminuir efeitos excitatórios, é comum associar a cetamina com outros fármacos. A cetamina possui a capacidade de dissociar o córtex cerebral mantendo os reflexos protetores, produzindo analgesia profunda e catalepsia (Hedenqvist *et al.*, 2001; Valadão; 2009; Massone, 2009). Sua utilidade, na avaliação de Diniz *et al.* (2017), é porque muitas vezes animais silvestres apresentam um comportamento irregular e inesperado durante procedimentos, onde a contenção química permite uma melhor assistência. No entanto, os fármacos podem causar alterações na fisiologia no animal (Spinosa *et al.*, 2006).

Foi referido por Delogu *et al.* (2004), que as células imunes podem ser afetadas por agentes anestésicos promovendo estresse oxidativo com consequente apoptose acelerada, que ocasiona linfocitopenia pós-operatória. Além disso, o estresse durante o processo anestésico pode desencadear liberação de catecolaminas e glicocorticoides que podem prejudicar o sistema imunológico (Elenkov e Chrousos, 2002).

Os anestésicos podem gerar toxicidade para o perfil hematológico dos animais, e impedir a correta oxigenação tissular e prejudicar a recuperação pós cirúrgica. Além de que a diminuição de leucócitos e plaquetas podem também afetar a recuperação do animal e facilitar a instalação e ocorrência de processos infecciosos (Heavner, 1996; McKelvey e Hollingshead, 2000).

É importante a utilização de animais de laboratórios para obtenção de parâmetros fisiológicos básicos e também são utilizados com frequência para interpretação clínica de patologias (Frich *et al.*, 1980), e o coelho é um bom modelo animal para estudos relacionados à estados fisiológicos e hematológicos (Spinelli *et al.*, 2012).

Objetivou-se avaliar os efeitos de cinco protocolos anestésicos com o cloridrato de bupivacaína isolado ou em associação ao cloridrato de cetamina, em administração intramuscular e epidural lombossacra, sobre o leucograma de coelhos da raça Nova Zelândia (*Oryctolagus cuniculus familiaris*).

MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Uberlândia (Protocolo 071/16), para utilização de 30 coelhos (*Oryctolagus cuniculus familiaris*) da raça Nova Zelândia sendo, 16 machos e 14 fêmeas com peso médio de 4,6 kg, adultos em idade reprodutiva, não castrados e não gestantes para serem submetidos a cinco

protocolos anestésicos. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais em baias cobertas, com machos e fêmeas separados em baias diferentes.

Os coelhos foram mantidos em temperatura e ciclo de luz/escuridão variando de acordo com as condições ambientais. Foram alimentados com 120g de ração granulada (COMIGO, Goiânia, GO), por dia por animal e 160g de feno quatro vezes por semana e água potável a vontade.

Para o tratamento amostral os animais foram separados em cinco grupos (GR) de igual número (n=6) e submetidos a avaliação clínica e exames laboratoriais e considerados saudáveis para participarem do experimento. Para minimizar o estresse foram mantidos na sala de cirurgia experimental com a equipe por no mínimo uma hora antes da realização do experimento.

As doses anestésicas mínimas e máximas não letais foram consideradas como referidas por Carpenter (2012) e Cortopassi *et al.* (2002). Os locais da administração anestésica e colheita de sangue foram tricotomizados e para antisepsia realizou-se aplicação tópica na sequência de álcool 70%, polivinilpirrolidona 1% e álcool 70%.

Na tabela 1 encontram-se especificados a distribuição de grupos e os protocolos analisados.

Tab. 1. Esquema dos protocolos terapêuticos segundo grupos analisados.

Grupos	Protocolos
GR1	Cetamina 20mg/Kg realizada no músculo bíceps femoral.
GR2	Dose mínima de cloridrato de bupivacaína (0,25mg/Kg) efetuada no músculo bíceps femoral.
GR3	Dose máxima não letal de cloridrato de bupivacaína (2,0mg/Kg) realizada no músculo bíceps femoral.
GR4	Cetamina 20mg/Kg efetuada no músculo bíceps femoral, após seu efeito (aproximadamente oito minutos) foi feito o cloridrato de bupivacaína dose mínima (0,25mg/Kg) epidural lomossacra.
GR5	Cetamina 20mg/Kg praticada no músculo bíceps femoral, após seu efeito (aproximadamente oito minutos) foi efetuado o cloridrato de bupivacaína dose máxima não letal (2,0mg/Kg) epidural lomossacra.

Para realização do leucograma foi colhido de cada animal 1,0mL de sangue periférico por punção da veia marginal da orelha externa direita (Silva *et al.*, 2007), onde foi fixado um cateter 24G para coleta de sangue. Imediatamente após a coleta o sangue foi transferido para tubo contendo EDTA K₂ 10%.

A contagem do número total de leucócitos foi realizado em contador hematológico veterinário automático PocH 100 iv (SYSMEX, São José do Rio Preto). A contagem diferencial de leucócitos foi realizada em extensões sanguíneas coradas pelo May Grunwald Giemsa, onde foram identificadas e contadas 100 células e estabelecido a fórmula leucocitária relativa (Ferreira Neto *et al.*, 1982).

As amostras de sangue dos animais de todos os grupos foram obtidas em quatro momentos, sendo antes do procedimento anestésico (M0), e decorridos 10 (M10), 30 (M30) e cinquenta minutos (M50) após a anestesia.

As variáveis consideradas foram os sexos (macho e fêmea), os grupos (GR1, GR2, GR3, GR4 e GR5) e os momentos (M0, M10, M30 e M50), que foram analisados tanto individualmente quanto correlacionados entre si. Os procedimentos foram conduzidos em delineamento inteiramente ao acaso composto de cinco grupos com seis animais em cada grupo. A análise estatística foi realizada através de análise de variância e teste de comparação de médias Scott - Knott. Como análise prévia foi efetuada a verificação de normalidade de resíduos do modelo matemático. Para as variáveis que presentaram comportamento não normal efetuou-se a transformação Log(X), utilizam-se os softwares: SPSS 20, LibreOffice 5.0, Microsoft Excel 2010; Sisvar 5.3.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A utilização de anestésicos via epidural apresenta a vantagem de ocasionar poucos efeitos hematológicos (Skarda e Tranquili, 2007). Fato que não foi observado nesse experimento, uma vez que ocorreu desvio expressivo na administração epidural lombossacra. Entretanto, a alteração pode estar relacionada tanto a dose dos fármacos quanto a associação utilizada.

Os valores obtidos para o leucograma nos cinco grupos permaneceram dentro dos limites fisiológicos para a espécie como referido por Carpenter (2012) para coelhos, o que confirma a higidez dos animais.

Os resultados em relação ao sexo dos animais e médias gerais e os momentos da coleta estão dispostos na tabela 2.

A partir do momento M0 houve redução significativa dos número de leucócitos totais e linfócitos em M10, M30 e M50, sendo que entre os três últimos não houve diferença estatística. Resultados semelhantes aos obtidos por Silva (2016) em suínos submetidos a anestesia com propofol I.V, aos de Lacerda *et al.* (2014) com a associação de acepromazina, tiletamina, zolazepam, IM, e cetamina, xilazina, IM e Tibúrcio *et al.* (2014) com acepromazina, detomidina, ou xilazina na sedação de equinos IV. Assim como Piciolli *et al.* (2013) que utilizaram a combinação de acepromazina, dexmedetomidina e xilazina, IM, também obtiveram redução dos leucócitos totais com o decorrer do tempo de anestesia.

Tabela 2. Médias e desvio padrão da análise dos parâmetros do leucograma por momento e sexos de coelhos submetidos aos cinco protocolos anestésicos.

Sexos	Momentos			
	M0	M10	M30	M50
Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)				
Macho	9,53 \pm 0,35A	8,19 \pm 0,19A	7,81 \pm 0,37A	8,22 \pm 0,37A
Fêmea	8,03 \pm 0,37B	7,00 \pm 0,47B	7,35 \pm 0,56A	8,01 \pm 0,55A
Macho e Fêmeas	8,88 \pm 0,29a	7,67 \pm 0,28b	7,51 \pm 0,31b	8,13 \pm 0,31b
Heterófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)				
Macho	3,42 \pm 0,41A	3,46 \pm 0,27A	3,46 \pm 0,31A	3,56 \pm 0,38A
Fêmea	3,51 \pm 0,52A	3,51 \pm 0,54A	3,58 \pm 0,51A	3,68 \pm 0,61A
Machos e Fêmeas	3,46 \pm 0,32b	3,48 \pm 0,28b	3,51 \pm 0,29b	3,61 \pm 0,45a
Monócitos/ μL				
Macho	198 \pm 41,9A	196 \pm 43,7A	182 \pm 41,4A	120 \pm 27,2A
Fêmea	170 \pm 32,2A	180 \pm 44,3A	191 \pm 51,4A	190 \pm 43,0A
Machos e Fêmeas	185 \pm 27,2a	189 \pm 30,4a	189 \pm 32,8a	150 \pm 24,6a
Linfócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)				
Macho	6,28 \pm 0,49A	4,64 \pm 0,38A	4,58 \pm 0,28A	4,18 \pm 0,54A
Fêmea	4,07 \pm 0,23B	3,15 \pm 0,33B	2,91 \pm 0,22B	2,55 \pm 0,34B
Machos e Fêmeas	5,32 \pm 0,36a	4,00 \pm 0,29b	3,84 \pm 0,25b	3,47 \pm 0,29b
Eosinófilos/ μL				
Macho	42,9 \pm 15,8A	25,6 \pm 16,7A	39,9 \pm 16,5A	25,2 \pm 14,2A
Fêmea	28,9 \pm 14,3A	9,90 \pm 6,90A	33,9 \pm 13,4A	5,38 \pm 5,38A
Machos e Fêmeas	36,8 \pm 10,8a	18,8 \pm 9,90a	38,6 \pm 11,2a	16,6 \pm 8,72a
Basófilos/ μL				
Macho	21,2 \pm 14,5A	15,9 \pm 11,5A	13,5 \pm 10,2A	8,71 \pm 8,71A
Fêmea	10,5 \pm 7,2A	0,00 \pm 0,00A	0,00 \pm 0,00A	7,20 \pm 7,20A
Machos e Fêmeas	16,6 \pm 8,72a	9,00 \pm 6,62a	7,93 \pm 6,02a	8,03 \pm 6,02a

Heterófilos, eosinófilos e basófilos – valores transformados em LOG (X). (a, b, c): média seguidas por letras iguais minúsculas nas linhas não diferem entre si pelo teste Scott - Knott com 5% de significância. (A,B): média seguidas por letras iguais maiúsculas nas colunas não diferem entre si pelo teste Scott - Knott com 5% de significância.

M0: coleta de sangue antes do protocolo anestésico. M10: coleta de sangue após 10 minutos da realização do protocolo anestésico. M30: coleta de sangue após 30 minutos da realização do protocolo anestésico. M50: coleta de sangue após 50 minutos da realização do protocolo anestésico.

Tais achados podem inferir que independente da via de administração e ou medicação utilizada o número de leucócitos totais podem apresentar diminuições. O que pode ser devido a marginalização celular ao longo da parede vascular, sequestro esplênico ou em outros sítios (Wilson *et al.*, 2004; Tibúrcio *et al.*, 2014;). Neste estudo, como não foi mensurado o volume esplênico durante a ação anestésica, não pode afirmar qual motivo de tal diminuição, ainda por que é relatado que a cetamina pode provocar a redução do número de leucócitos (Loomis *et al.*, 1980).

As elevações de espécies reativas do oxigênio liberadas durante a ação dos anestésicos podem acarretar a apoptose das células imunitárias e diminuir sua concentração no sangue circulante (Costa *et al.*, 2014). Também Delogu *et al.*, (2004) enfatizaram que os linfócitos são células sensíveis a semelhante variação. Neste experimento, como o número de leucócitos

e linfócitos apresentaram o mesmo padrão de diminuição pode-se inferir que a diminuição do número de leucócitos totais foi em decorrência da diminuição de linfócitos.

O número de heterofilos apresentou valores significativamente maiores nos animais no momento M50, do que nos outros no momentos da coleta. O estresse pode causar nos neutrófilos, e em seu equivalente nos coelhos (heterofilos), uma elevação (Cunha *et al.*, 2005). O que pode ser responsável pela elevação do número destas células no M50. O efeito sedativo da anestesia pode ter diminuído fazendo o animal sentir os estímulos estressores. Esta elevação possivelmente seja devido a migração destas células do pool marginal para o circulante (Cunha *et al.*, 2005).

Os monócitos, eosinófilos e basófilos não apresentaram variações significativas estatísticas. Essas células podem não apresentar relevância do ponto de vista da interferência da ação dos anestésicos, pois apenas os leucócitos totais, linfócitos e neutrófilos (heterofilos) foram citados como influenciados pela ação dos anestésicos (Delogu *et al.*, 2004; Cunha *et al.*, 2005, Piciolli *et al.*, 2013, Tibúrcio *et al.*, 2014).

Foi observada diferença entre machos e fêmeas no número de leucócitos totais com redução significativa nas fêmeas nos momentos M0 e M10. Por sua vez, o número de linfócitos foi superior nos machos em todos os momentos da coleta. Como em M0, o número de leucócitos e linfócitos já se apresentava menor nas fêmeas e como não houve diferença significativa entre os sexos no M30 e M50, para os leucócitos totais pode-se deduzir que esta diferença é mais em decorrência de variações fisiológicas do que pela ação dos anestésicos, semelhante aos achados de Spinelli *et al.* (2012) em coelhos e Tesser *et al.*, (2016) em cães. Diferença que pode ser atribuída a ação da testosterona, que exerce um efeito hematopoiético mais intenso na medula óssea (Ray *et al.*, 2008).

Na tabela 3 encontram-se compilados dados sobre os grupos e os momentos de coleta para os parâmetros do leucograma.

O estresse foi citado como uma causa natural da diminuição de linfócitos, e diminuições do número de outras células do sistema leucocitário, pois os estímulos estressores eleva o cortisol (Rhodes 2005; Campos *et al.*, 2008; Padilha *et al.*, 2015; Silva, 2016). Semelhante aos observados nos animais dos grupos GR3, GR4 e GR5 no momento M0. Os animais destes grupos mesmo antes de receberam os protocolos anestésicos já demonstraram redução significativa dos linfócitos. De forma semelhante, Silva (2016) descreveu a linfopenia por estresse em suínos submetidos a seção de anestesia. O fato dos grupos GR1 e GR2 não apresentarem reduções significativas no M0 pode ser indício de que os estímulos estressores podem desencadear reações diferentes nos animais.

Tabela 3. Valores das médias, erro padrão e resultados da análise dos parâmetros do leucograma por grupos (GR) e momentos (M) de coelhos submetidos aos cinco protocolos anestésicos.

Momentos	Grupos				
	Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	GR1 (n=6)	GR2 (n=6)	GR3 (n=6)	GR4 (n=6)
M0	9,68 \pm 0,60aA	9,55 \pm 0,75aA	8,72 \pm 0,35aA	8,40 \pm 0,67aA	8,05 \pm 0,71aA
M10	8,28 \pm 0,31aA	8,67 \pm 0,57aA	7,95 \pm 0,60aA	6,57 \pm 0,58aA	6,90 \pm 0,68aA
M30	7,92 \pm 0,70aA	7,65 \pm 0,58aA	8,37 \pm 0,80aA	6,58 \pm 0,95aA	7,53 \pm 0,46aA
M50	8,25 \pm 0,90aA	8,65 \pm 0,78aA	8,32 \pm 0,65aA	7,17 \pm 0,59aA	8,27 \pm 0,61aA
Heterófilos ($10^3/\mu\text{L}$)					
M0	3,41 \pm 0,10aA	3,42 \pm 0,38aA	3,54 \pm 0,85aA	3,41 \pm 0,92aA	3,48 \pm 0,31aA
M10	3,45 \pm 0,89aA	3,48 \pm 0,33aA	3,50 \pm 0,79aA	3,47 \pm 0,49aA	3,49 \pm 0,69aA
M30	3,43 \pm 0,85aA	3,48 \pm 0,57aA	3,45 \pm 0,64aA	3,45 \pm 0,64aA	3,58 \pm 0,65aA
M50	3,52 \pm 0,13aA	3,59 \pm 0,61aA	3,63 \pm 0,56aA	3,57 \pm 0,56aA	3,74 \pm 0,81aA
Monócitos/ μL					
M0	181 \pm 66,3aA	159 \pm 64,5aA	223 \pm 71,0aA	211 \pm 73,2aA	154 \pm 42,5aA
M10	216 \pm 69,0aA	216 \pm 69,0aA	216 \pm 81,3aA	95,0 \pm 38,0 aA	205 \pm 63,1aA
M30	177 \pm 29,9aA	249 \pm 87,0aA	314 \pm 102aA	46,0 \pm 17,0 aA	145 \pm 40,5aA
M50	172 \pm 48,0aA	59,0 \pm 19,1aA	219 \pm 68,7aA	113 \pm 47,1aA	189 \pm 67,8aA
Linfócitos ($10^3/\mu\text{L}$)					
M0	6,19 \pm 0,85aA	6,53 \pm 0,80aA	4,43 \pm 0,65bA	4,76 \pm 0,59bA	4,70 \pm 0,88bA
M10	4,59 \pm 0,82aB	5,48 \pm 0,69aB	3,86 \pm 0,38bA	3,30 \pm 0,37bA	2,99 \pm 0,51bB
M30	4,17 \pm 0,52aB	4,13 \pm 0,61aB	3,96 \pm 0,43aA	3,14 \pm 0,60aA	3,28 \pm 0,60aB
M50	3,85 \pm 0,56aB	4,48 \pm 0,95aB	3,62 \pm 0,39aA	3,12 \pm 0,48aA	2,29 \pm 0,49aB
Eosinófilos/ μL					
M0	31,3 \pm 31,3aA	43,3 \pm 19,8aA	57,8 \pm 28,4aA	12,5 \pm 12,5aA	39,0 \pm 28,5aA
M10	0,00 \pm 0,00aA	58,2 \pm 44,3aA	16,0 \pm 16,0aA	8,30 \pm 8,30aA	11,5 \pm 11,5aA
M30	68,9 \pm 26,0aA	23,3 \pm 23,3aA	15,5 \pm 15,5aA	22,3 \pm 14,5 aA	55,3 \pm 36,0aA
M50	43,4 \pm 31,8aA	0,00 \pm 0,00aA	16,0 \pm 16,0aA	0,00 \pm 0,00aA	23,3 \pm 23,3aA
Basófilos/ μL					
M0	31,3 \pm 31,3aA	0,00 \pm 0,00aA	0,00 \pm 0,00aA	12,5 \pm 12,5aA	39,0 \pm 28,5aA
M10	30,0 \pm 30,0aA	15,0 \pm 15,0aA	0,00 \pm 0,00aA	0,00 \pm 0,00aA	0,00 \pm 0,00 aA
M30	27,3 \pm 27,3aA	0,00 \pm 0,00aA	0,00 \pm 0,00aA	0,00 \pm 0,00aA	11,0 \pm 11,0aA
M50	24,7 \pm 24,7aA	0,00 \pm 0,00aA	0,00 \pm 0,00aA	0,00 \pm 0,00aA	15,5 \pm 15,5aA

Heterófilos, eosinófilos, basófilos valores transformados em LOG (X). (a, b, c): média seguidas por letras iguais minúsculas nas linhas não diferem entre si pelo teste Scott - Knott com 5% de significância. (A,B): média seguidas por letras iguais maiúsculas nas colunas não diferem entre si pelo teste Scott - Knott com 5% de significância.

GR1: cetamina dose mínima IM. GR2: bupivacaína IM dose mínima. GR3: bupivacaína dose máxima não letal IM. GR4: cetamina 20mg/Kg IM + bupivacaína dose mínima epidural lombossacra; GR5: cetamina 20 mg/Kg IM + bupivacaína dose máxima não letal epidural lombossacra.

M0: coleta de sangue antes da realização do protocolo anestésico. M10: coleta de sangue após 10 minutos da realização do protocolo anestésico. M30: coleta de sangue após 30 minutos da coleta do anestésico. M50: coleta de sangue após 50 minutos da realização do protocolo anestésico.

A cetamina pode ocasionar esplenomegalia com possível sequestro e diminuição de células sanguíneas como os leucócitos totais, neutófilos e linfócitos (Loomis *et al.*, 1980; Petroianu 2011). Ocorrência semelhante ao observado com os linfócitos dos grupos GR1 e GR5 que foram submetidos a cetamina e que apresentaram redução significativa estatística a partir de M10. Os animais do grupo GR4 também apresentaram o mesmo padrão, embora não obtivessem significância estatística, sugerindo que a cetamina pode ocasionar a diminuição dos linfócitos. A variação do número de linfócitos observada nos animais dos grupo GR2 e

GR3, que receberam bupivacaína dose mínima e máxima não letal IM, respectivamente, pode ser indício de que o estímulo estressor pode desencadear reações diferentes nos animais.

Na tabela 4 estão citados os valores relacionando o sexo dos animais e médias gerais (machos e fêmeas) dentro em cada grupo para o leucograma.

Tabela 4. Média e desvio padrão da análise dos parâmetros do leucograma por grupos e sexo de coelhos submetidos aos cinco protocolos anestésicos.

Sexos	Grupos				
Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	GR1 (n=6)	GR2 (n=6)	GR3 (n=6)	GR4 (n=6)	GR5 (n=6)
Macho	9,05±0,35A	9,26±0,39A	8,49±0,33A	8,14±0,53A	7,81±0,43A
Fêmea	8,28±0,74A	7,38±0,45B	8,18±0,50A	6,22±0,33B	7,57±0,47B
Machos e Fêmeas	8,53±0,34a	8,63±0,35a	8,34±0,30b	7,18±0,35b	7,69±0,31b
Heterófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)					
Macho	3,37±0,44A	3,47±0,22A	3,54±0,39A	3,52±0,57A	3,50±0,26A
Fêmea	3,65±0,97B	3,56±0,57A	3,59±0,57A	3,44±0,28A	3,64±0,63A
Machos e Fêmeas	3,46±0,48a	3,50±0,25a	3,57±0,34a	3,50±0,31a	3,57±0,37a
Monócitos/ μL					
Macho	147±30,7A	198±51,7A	206±47,0A	171±47,0A	150±46,0A
Fêmea	266±37,4A	116±34,2A	280±63,0A	61,0±15,7A	197±25,8A
Machos e Fêmeas	186±26,2a	171±36,7a	243±39,2a	117±27,0a	173±26,1a
Linfócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)					
Macho	5,29±0,49A	5,97±0,45A	4,35±0,33A	4,40±0,34A	4,14±0,53A
Fêmea	3,55±0,33B	3,35±0,33B	3,58±0,29B	3,06±0,35B	2,50±0,33B
Machos e Fêmeas	4,70±0,38a	5,10±0,41a	3,97±0,23b	3,71±0,29b	3,32±0,35b
Eosinófilos/ μL					
Macho	39,2±18,4A	37,5±19,2A	38,7±13,8A	0,00±0,00A	48,3±22,3A
Fêmea	30,3±15,4A	18,6±12,2A	14,0±14,0A	21,6±9,50A	16,3±11,9A
Machos e Fêmeas	36,2±13,1a	31,21±13,4a	26,3±5,36a	11,6±12,8a	32,3±12,8a
Basófilos/ μL					
Macho	42,5±19,1A	5,63±5,63A	0,00±0,00A	0,00±0,00A	19,3±14,9A
Fêmea	0,00±0,00B	0,00±0,00A	0,00±0,00A	6,25±6,25A	12,9±8,91A
Machos e Fêmeas	28,3±13,3a	3,75±3,75a	3,26±3,26a	3,26±3,26a	16,4±8,50a

Heterófilos, eosinófilos, basófilos – valores transformados em LOG (X); (a, b, c): média seguidas por letras iguais minúsculas nas linhas não diferem entre si pelo teste Scott - Knott com 5% de significância. (A,B): média seguidas por letras iguais maiúsculas nas colunas não diferem entre si pelo teste Scott – Knott com 5% de significância.

GR1: cetamina dose mínima IM; GR2: bupivacaína IM dose mínima; GR3: bupivacaína dose máxima não letal IM; GR4: cetamina 20mg/Kg IM + bupivacaína dose mínima epidural lombossacra; GR5 : cetamina 20 mg/Kg IM + bupivacaína dose máxima não letal epidural lombossacra.

A inserção de agentes anestésicos foram capazes de reduzir leucócitos totais e linfócitos aplicados tanto intravenoso como intramuscular (Lacerda *et al.*, 2010; Piciolli *et al.*, 2014; Tibúrcio *et al.*, 2014; Silva, 2016). Redução semelhante foi observada neste estudo, nos grupos GR3, GR4 e GR5, sugerindo que quanto maior as doses anestésicas e formas de associação maior foi a redução das células.

Provavelmente, a bupivacaína dose máxima não letal (GR3), e a associação entre cetamina e bupivacaína (GR4 e GR5) podem ter induzidos respostas sistêmicas nos leucócitos, o que não foi observado nos grupos GR1 e GR2.

Os agentes anestésicos podem induzir efeitos sistêmicos como apoptose celular e estresse oxidativo (Delogu *et al.*, 2004), ação hipotensora e vasodilatadora ocasionando sequestro esplênico (Hoka *et al.*, 1998), e sequestro em sítios não esplênicos (Wilson *et al.*, 2004). Petroianu (2011) atribuiu a cetamina a capacidade de causar esplenomegalia e possível diminuição dos valores dos leucócitos, somados, estes fatores podem ter contribuído para a redução da média geral do número de leucócitos e linfócitos nos grupos GR3, GR4, GR5, grupos que receberam doses maiores e associações de anestésicos.

Para os heterófilos, não houve diferença estatística, diferente dos achados de Silva (2016) que observaram elevação em sua contagem. Segundo Cunha *et al.* (2005), a elevação dos neutrófilos (equivalente – heterófilo) é devido ao estresse. Pode-se deduzir que independente do protocolo anestésico utilizado, os animais não sofreram estímulo estressor suficiente para causar a elevação destas células. As fêmeas do GR1 apresentaram significativa elevação dos heterófilos, fato este que pode estar mais relacionado ao estresse (Cunha *et al.*, 2005) do que ao protocolo anestésico.

Em relação aos monócitos, eosinófilos e basófilos, não houve diferença estatística. Não foram encontradas na literatura dados que discutissem a relação destas células com agentes anestésicos, possivelmente estas células não foram influenciadas pelos anestésicos utilizados.

Entre machos e fêmeas foi notado diminuição significativa dos linfócitos em todos os grupos para as fêmeas, e dos leucócitos totais nos grupos GR2, GR4 e GR5. Nos grupos GR1 e GR3 foi notado redução, apesar de não ser estatisticamente relevante. A redução pode ser em consequência da diferença fisiológica entre machos e fêmeas (Ray *et al.*, 2008), ou as fêmeas apresentaram efeitos sistêmicos mais evidenciados do que nos machos.

CONCLUSÕES

Os anestésicos foram capazes de reduzir os leucócitos totais e linfócitos a partir do momento M0. A dose máxima não letal de bupivacaína e sua associação com a cetamina foi mais efetiva na redução dos leucócitos totais e linfócitos em relação a administração isolada e em dose mínima efetiva. Ocorreu aumento de heterófilos devido possivelmente ao estresse durante a anestesia. As diferenças de leucócitos totais e linfócitos entre machos e fêmeas foram mais relacionadas a fisiologia do que a ação anestésica.

REFERÊNCIAS

- BEDNARSKI, R.; GRIMM, K.; HARVEY, R. *et al.* AAHA anesthesia guidelines for dogs and cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v.47, n.6, p.377-385, 2011. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5846>.
- CAMPAGNOL, D.; LEMOS, F.R.; SILVA, E.L.F. *et al.* Comparaçao da contenção farmacológica com cetamina e xilazina, administradas pela via intramuscular no membro torácico ou pélvico, em jacarés-do-papo-amarelo juvenis. *Pesq. Vet. Bras.*, v.34, n.7, p.675-681, 2014. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2014000700012>.
- CAMPOS, R.; LACERDA, L.A.; TERRA, S.R. *et al.* Parâmetros hematológicos e níveis de cortisol plasmático em vacas leiteiras de alta produção no Sul do Brasil. *Braz. J. vet. Res. anim. Sci.*, v.45, n.5, p.354-361, 2008. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2008.26676>.
- CARPENTER, J.W. *Exotic animal formulary*. 4.ed. Canadá: Elsevier, 2012. 744p.
- CORLETT, F. Multimodal and balanced analgesia. *Vet. Res. Commun.*, v.31, p.59-63, 2007. <https://doi.org/10.1007/s11259-007-0085-5>.
- CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T.; BERNARDI, M.M. Anestesia local. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. (Eds.). *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.129-136.
- COSTA, P.F.; NEPOMUCENNO, A.C.; CHUNG, D.G. *et al.* Alterações hematológicas durante a anestesia geral e a utilização de opióides: revisão. *Nucleus Animalium*, v.6, n.1, p.59-68, 2014. <https://doi.org/10.3738/1982.2278.1014>.
- CUNHA, M.S.; LOPES, D.R.; SOUZA, M.B.C. Variação na contagem de leucócitos em *Callithrix jacchus* (Linnaeus, 1758) submetidos a uma situação de estresse agudo. *Rev. Bras. Zoociências*, v.7, n.2, p.217-229, 2005.
- DELOGU, G.; ANTONUCCI, A.; MORETTI, S. *et al.* Oxidative stress and mitochondrial glutathione in human lymphocytes exposed to clinically relevant anesthetic drug concentrations. *J. Clin. Anesth.*, v.16, p.189-194, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2003.07.007>.
- DINIZ, A.N.; PESSOA, G.T.; MOURA, L.S. *et al.* Computerized electrocardiogram in agoutis (*Dasyprocta prymnolopha* Wagler, 1831) anesthetized with ketamine and midazolam. *Pesq. Vet. Bras.*, v.37, n.2, p.150-155, 2017. <https://doi.org/10.1590/s0100-736x2017000200009>.
- DOBROMYLSKYJ, P.; FLECKNELL, P.A.; LASCELLES, B.D. *et al.* Pain assessment. In: FLECKNELL, P.A.; WATERMAN-PEARSON, A. (Eds.). *Pain management in animals*. London: WB Saunders, 2001. p.53-79. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-1767-4.50007-2>.
- ELENKOV, I.J.; CHROUSOS, G.P. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. *Annals. N. Y. Acad. Sci.*, v.966, p.290-303, 2002. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x>.

- FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T., COROTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002, p.151.
- FERREIRA NETO, J.R.; VIANA, E.S.; MAGALHÃES, E.S. *Patologia clínica veterinária*, Belo Horizonte: Rabelo, 1982. 293p.
- FRICH, H.C.; SUBER, R.L.; UMHOLTZ R. Hematologic and clinical chemistry findings in Control BALB/c and C57BL/6 mice. *Lab. Anim. Sci.*, v.30, n.5, p.835-840, 1980.
- FUTEMA, F. Avaliação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. (Eds.). *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002. p.59-63.
- HEAVNER, J.E. Drug interaction. In: THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. (Eds.). *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia*. 3.ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. p.35-36.
- HEDENQVIST, P.; ROUGHAN, J.V.; ORR, H.E. *et al.* Assessment of ketamine/mebetomidine anaesthesia in the New Zealand White rabbit. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.28, n.1, p.18-25, 2001.
- HIRANO, L.Q.L. *Contenção farmacológica de jacaré-tinga Caiman crocodiles Linnaeus, 1758 com cetamina S(+) e cetamina racêmica, isolada ou em associação com o midazolam*. 2011. 55f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, 2011.
- HOKA, S.; YAMAURA, K.; TAKENAKA, T. *et al.* Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasoconstrictive activity. *Anesthesiol.*, v.89, n.4, p.1495-1500, 1998. <https://doi.org/10.1097/00000542-199812000-00028>.
- LACERDA, M.S.; SAMPAIO, R.L.; NUNES, T.C. Estudo hematológico e cardiorrespiratório em cadelas anestesiadas com cetamina-s/xilasina e tiletamina/zolazepam e submetidas a ovário-histerectomia. *Biosci. J.*, v. 26, n. 6, p.913-918, 2010.
- LOMIS, M.R.; HENRICKSON, R.V.; ANDERSON, J.H. Effects of ketamine hydrochloride on the hemogram of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Lab. Anim. Sci.*, v.30, n.5, p.851-853, 1980.
- McKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K.W. The preanesthetic period. In: McKELVEY D.; HOLLINGSHEAD, K.W. *Small Animal Anesthesia & Analgesia*. 2.ed. St. Louis: Mosby, 2000. p.2-21.
- MASSONE, F. *Anestesia veterinária*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 448p.
- MELLO, J.R.B.; CASTRO JÚNIOR, J.F.; SILVA FILHO, A.P.F.S. Resposta hematológica, respiratória e cardiocirculatória de equinos submetido a três protocolos de indução anestésica. *Barz. J. Vet. Res. Amin. Sci.*, v.37, n.6, p.491-496, 2000. <https://doi.org/10.1097/00000542-199812000-00028>.
- PADILHA, V.S.; TOCHETO, R.; BEIER, S.L. *et al.* Avaliação da analgesia pós-operatória da metadona, da cetamina, ou da sua associação em gatas submetidas a ovariosalpingo-

histerectomia. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.67, n.2, p.372-380, 2015. <https://doi.org/10.1590/1678-6930>.

PICIOLI, A.; MARTINI, M.V.; MINERVINO, A.H.H. *et al.* O uso da acepromazina, dexmedetomidina e xilazina em cães: alterações hematológicas e bioquímicas. *R. bras. Ci. Vet.*, v.20, n.1, p.13-19, 2013. <https://doi.org/10.4322/rbcv.2014.049>.

PETROIANU, A. Esplenomegalia induzida por drogas. *Acta Med. Port.*, v.24, p.977-982, 2011.

RAY, R.; NOVOTNY, N.M.; CRISOSTOMO, P.R. *et al.* Sex steroids and stem cell function. *Mol. Med.*, v.14, n.7-8, p.493-501, 2008. <https://doi.org/10.2119/2008-00004.Ray>.

READ, M.R. Evaluation of the use of anesthesia and analgesia in reptiles. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.224, n.4, p.547-552, 2004. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.547>.

RHODES, K.H. *Dermatologia de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Revinter, 2005. 702p.

RIVIERA, E.A. Anestesia em animais de experimentação. In: ANDRADE, A.; PINTO, S.C.; OLIVEIRA, R.S. *Animais de laboratório: criação e experimentação [online]*. Rio de Janeiro, Editora Fiocruz, 2002, p.255-262.

SKARDA, R.T.; TRANQUILLI, W.J. Local and regional anesthetic and analgesic technique: dogs. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. (Eds.). *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Illinois: Wiley-Blackwell, 2007. 1072p.

SILVA, H.R.A. *Efeitos do óxido nitroso e do tipo de ventilação sobre a lactatosemia, glicemia e hemograma, em leitões anestesiados com propofol*. 2106. 61fl. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP, 2016.

SILVA, L.A.F.; AMARAL, A.V.C.; EURIDES, D. *et al.* Uso do ester cianoecrilato como auxiliar na fixação de dispositivo intravenoso periférico em coelhos submetidos a procedimentos cirúrgicos experimentais. *Acta Sci. Vet.*, v.35, n.3, p. 327-332, 2007. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.16124>.

SPINELLI, M.O.; GODOY, C.M.S.C.; MOTTA, M.C. *et al.* Parâmetros hematológicos normais em coelhos Nova Zelândia do biotério da faculdade de medicina da USP. *RESBCAL*, v.1, n.3, p.224-228, 2012.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2006. p.353-355.

TESSER, S.; CAVAGNOLLI, N.I.; TORRIANI, T. *et al.* Perfil hematológico de cães e gatos na cidade de Bento Gonçalves, Rio Grande do Sul, Brasil. *Arq. Ciênc. Vet. Zool.*, v.19, n.1, p.47-51, 2016. <https://doi.org/10.25110/arqvvet.v19i1.2016.5790>.

TIBURCIO, M.; OLIVEIRA, M.S.; MARTINI, M.V. *et al.* Acepromazina, detomidina, ou xilazina na sedação de equinos: efeitos hematológicos e bioquímicos. *Rev. Acad. Agrár. Ambient.*, v.12, n.1, p.35-44, 2014. <https://doi.org/10.7213/academica.12.01.AO04>

UDELSMANN, A.; MUNHOZ, D.C.; SILVA, W.A. *et al.* Comparação entre os efeitos hemodinâmicos da intoxicação aguda com bupivacaína racêmica e a mistura com excesso enatiomérico de 50% (S75-R25). Estudo experimental em cães. *Rev. Bras. Anestesiol.*, v.56, n.4, p.391-401, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942006000400007>.

VALADÃO, C.A.A. Anestésicos dissociativos. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. 2.ed. Roca: São Paulo, 2009. p.237-245.

WILSON, D.V.; EVANS, A.T.; CARPENTER, R.E. The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.31, p.102-108, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2987.2004.00152.x>.

ANEXO I - Diretrizes e normas para publicação de artigo na revista

Política Editorial

O periódico Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (Brazilian Journal of Veterinary and Animal Science), ISSN 0102-0935 (impresso) e 1678-4162 (on-line), é editado pela FEPMVZ Editora, CNPJ: 16.629.388/0001-24, e destina-se à publicação de artigos científicos sobre temas de medicina veterinária, zootecnia, tecnologia e inspeção de produtos de origem animal, aquacultura e áreas afins.

Os artigos encaminhados para publicação são submetidos à aprovação do Corpo Editorial, com assessoria de especialistas da área (relatores). Os artigos cujos textos necessitarem de revisões ou correções serão devolvidos aos autores. Os aceitos para publicação tornam-se propriedade do Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (ABMVZ) citado como Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. Os autores são responsáveis pelos conceitos e informações neles contidos. São imprescindíveis originalidade, ineditismo e destinação exclusiva ao ABMVZ.

Reprodução de artigos publicados

A reprodução de qualquer artigo publicado é permitida desde que seja corretamente referenciado. Não é permitido o uso comercial dos resultados. A submissão e tramitação dos artigos é feita exclusivamente on-line, no endereço eletrônico <<http://mc04.manuscriptcentral.com/abmvzscielo>>. Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no endereço www.scielo.br/abmvz.

Orientações Gerais

Toda a tramitação dos artigos é feita exclusivamente pelo Sistema de publicação online do Scielo – ScholarOne, no endereço <http://mc04.manuscriptcentral.com/abmvz-scieno> sendo necessário o cadastramento no mesmo. Leia "PASSO A PASSO – SISTEMA DE SUBMISSÃO DE ARTIGOS POR INTERMÉDIO DO SCHOLARONE".

Toda a comunicação entre os diversos autores do processo de avaliação e de publicação (autores, revisores e editores) será feita apenas de forma eletrônica pelo Sistema, sendo que o autor responsável pelo artigo será informado automaticamente por email sobre qualquer mudança de status do mesmo.

Fotografias, desenhos e gravuras devem ser inseridos no texto e quando solicitados pela equipe de editoração também devem ser enviados, em separado, em arquivo com extensão JPG, em alta qualidade (mínimo 300dpi), zipado, inserido em "Figure or Image".

É de exclusiva responsabilidade de quem submete o artigo certificar-se de que cada um dos autores tenha conhecimento e concorde com a inclusão de seu nome no texto

submetido. O ABMVZ comunicará a cada um dos inscritos, por meio de correspondência eletrônica, a participação no artigo. Caso um dos produtores do texto não concorde em participar como autor, o artigo será considerado como desistência de um dos autores e sua tramitação encerrada.

Comitê de Ética

É indispesável anexar cópia, em arquivo PDF, do Certificado de Aprovação do Projeto da pesquisa que originou o artigo, expedido pelo CEUA (Comitê de Ética no Uso de Animais) de sua Instituição, em atendimento à Lei 11794/2008. O documento deve ser anexado em "Ethics Commitee". Esclarecemos que o número do Certificado de Aprovação do Projeto deve ser mencionado no campo Material e Métodos.

Tipos de artigos aceitos para publicação

Artigo científico: é o relato completo de um trabalho experimental. Baseia-se na premissa de que os resultados são posteriores ao planejamento da pesquisa.

Seções do texto:

Título (português e inglês), Autores e Afiliação (somente na "Title Page" – Step 6), Resumo, Abstract, Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão (ou Resultados e Discussão), Conclusões, Agradecimentos (quando houver) e Referências. O número de páginas não deve exceder a 15, incluindo tabelas, figuras e Referências. O número de Referências não deve exceder a 30.

Relato de caso

Contempla principalmente as áreas médicas em que o resultado é anterior ao interesse de sua divulgação ou a ocorrência dos resultados não é planejada.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Afiliação (somente na "Title Page" - Step 6), Resumo, Abstract, Introdução, Casuística, Discussão e Conclusões (quando pertinentes), Agradecimentos (quando houver) e Referências. O número de páginas não deve exceder a dez, incluindo tabelas e figuras. O número de Referências não deve exceder a 12.

Comunicação

É o relato sucinto de resultados parciais de um trabalho experimental digno de publicação, embora insuficiente ou inconsistente para constituir um artigo científico.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Afiliação (somente na "Title Page" - Step 6). Deve ser compacto, sem distinção das seções do texto especificadas para "Artigo científico", embora seguindo àquela ordem. Quando a Comunicação for redigida em português deve conter um "Abstract" e quando redigida em inglês deve

conter um "Resumo". O número de páginas não deve exceder a oito, incluindo tabelas e figuras. O número de Referências não deve exceder a 12.

Preparação dos textos para publicação

Os artigos devem ser redigidos em português ou inglês, na forma impessoal.

Formatação do texto

O texto NÃO deve conter subitens em nenhuma das seções do artigo, deve ser apresentado em arquivo Microsoft Word e anexado como "Main Document" (Step 6), no formato A4, com margem de 3cm (superior, inferior, direita e esquerda), na fonte Times New Roman, no tamanho 12 e no espaçamento de entrelinhas 1,5, em todas as páginas e seções do artigo (do título às referências), com linhas numeradas. Não usar rodapé. Referências a empresas e produtos, por exemplo, devem vir, obrigatoriamente, entre parêntesis no corpo do texto na seguinte ordem: nome do produto, substância, empresa e país.

Seções de um artigo

Título: Em português e em inglês. Deve contemplar a essência do artigo e não ultrapassar 50 palavras.

Autores e Filiação: Os nomes dos autores são colocados abaixo do título, com identificação da instituição a qual pertencem. O autor e o seu e-mail para correspondência devem ser indicados com asterisco somente no "Title Page" (Step 6), em arquivo Word.

Resumo e Abstract: Deve ser o mesmo apresentado no cadastro contendo até 200 palavras em um só parágrafo. Não repetir o título e não acrescentar revisão de literatura. Incluir os principais resultados numéricos, citando-os sem explicá-los, quando for o caso. Cada frase deve conter uma informação completa.

Palavras-chave e Keywords: No máximo cinco e no mínimo duas, na submissão usar somente o Keyword (Step 2) e no corpo do artigo constar tanto keyword (inglês) quanto palavra-chave (português), independente do idioma em que o artigo for submetido.

Introdução: Explanação concisa na qual os problemas serão estabelecidos, bem como a pertinência, a relevância e os objetivos do trabalho. Deve conter poucas referências, o suficiente para balizá-la.

Material e Métodos: Citar o desenho experimental, o material envolvido, a descrição dos métodos usados ou referenciar corretamente os métodos já publicados. Nos trabalhos que envolvam animais e/ou organismos geneticamente modificados deverão constar obrigatoriamente o número do Certificado de Aprovação do CEUA. (verificar o Item Comitê de Ética).

Resultados: Apresentar clara e objetivamente os resultados encontrados. *Tabela*. Conjunto de dados alfanuméricos ordenados em linhas e colunas. Usar linhas horizontais na separação dos cabeçalhos e no final da tabela. O título da tabela recebe inicialmente a palavra Tabela, seguida pelo número de ordem em algarismo arábico e ponto (ex.: Tabela 1.). No texto, a tabela deve ser referida como Tab seguida de ponto e do número de ordem (ex.: Tab. 1), mesmo quando referir-se a várias tabelas (ex.: Tab. 1, 2 e 3). Pode ser apresentada em espaçamento simples e fonte de tamanho menor que 12 (o menor tamanho aceito é oito). A legenda da Tabela deve conter apenas o indispensável para o seu entendimento. As tabelas devem ser obrigatoriamente inseridas no corpo do texto de preferência após a sua primeira citação.

Figura. Compreende qualquer ilustração que apresente linhas e pontos: desenho, fotografia, gráfico, fluxograma, esquema etc. A legenda recebe inicialmente a palavra Figura, seguida do número de ordem em algarismo arábico e ponto (ex.: Figura 1.) e é citada no texto como Fig. seguida de ponto e do número de ordem (ex.: Fig. 1), mesmo se citar mais de uma figura (ex.: Fig. 1, 2 e 3). Além de inseridas no corpo do texto, fotografias e desenhos devem também ser enviados no formato JPG com alta qualidade, em um arquivo zipado, anexado no campo próprio de submissão, na tela de registro do artigo. As figuras devem ser obrigatoriamente inseridas no corpo do texto de preferência após a sua primeira citação.

Nota: Toda tabela e/ou figura que já tenha sido publicada deve conter, abaixo da legenda, informação sobre a fonte (autor, autorização de uso, data) e a correspondente referência deve figurar nas Referências.

Discussão: Discutir somente os resultados obtidos no trabalho. (Obs.: As seções Resultados e Discussão poderão ser apresentadas em conjunto a juízo do autor, sem prejudicar qualquer uma das partes).

Conclusões: As conclusões devem apoiar-se nos resultados da pesquisa executada e serem apresentadas de forma objetiva, SEM revisão de literatura, discussão, repetição de resultados e especulações.

Agradecimentos: Não obrigatório. Devem ser concisamente expressados.

Referências: As referências devem ser relacionadas em ordem alfabética, dando-se preferência a artigos publicados em revistas nacionais e internacionais, indexadas. Livros e teses devem ser referenciados o mínimo possível, portanto, somente quando indispensáveis. São adotadas as normas gerais da ABNT, adaptadas para o ABMVZ, conforme exemplos:

1. Citações no texto: A indicação da fonte entre parênteses sucede à citação para evitar interrupção na sequência do texto, conforme exemplos: autoria única: (Silva, 1971) ou Silva

(1971); (Anuário..., 1987/88) ou Anuário... (1987/88); dois autores: (Lopes e Moreno, 1974) ou Lopes e Moreno (1974); mais de dois autores: (Ferguson *et al.*, 1979) ou Ferguson *et al.* (1979); mais de um artigo citado: Dunne (1967); Silva (1971); Ferguson *et al.* (1979) ou (Dunne, 1967; Silva, 1971; Ferguson *et al.*, 1979), sempre em ordem cronológica ascendente e alfabética de autores para artigos do mesmo ano.

2. Citação de citação. Todo esforço deve ser empreendido para se consultar o documento original. Em situações excepcionais pode-se reproduzir a informação já citada por outros autores. No texto, citar o sobrenome do autor do documento não consultado com o ano de publicação, seguido da expressão citado por e o sobrenome do autor e ano do documento consultado. Nas Referências deve-se incluir apenas a fonte consultada.

3. Comunicação pessoal. Não faz parte das Referências. Na citação coloca-se o sobrenome do autor, a data da comunicação, nome da Instituição à qual o autor é vinculado.

4. Periódicos (até quatro autores citar todos. Acima de quatro autores citar três autores *et al.*):
ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO BRASIL. v.48, p.351, 1987-88.

FERGUSON, J.A.; REEVES, W.C.; HARDY, J.L. Studies on immunity to alphaviruses in foals. *Am. J. Vet. Res.*, v.40, p.5-10, 1979.

HOLENWEGER, J.A.; TAGLE, R.; WASERMAN, A. et al. Anestesia general del canino. *Not. Med. Vet.*, n.1, p.13-20, 1984.

5. Publicação avulsa (até quatro autores citar todos. Acima de quatro autores citar três autores *et al.*):

DUNNE, H.W. (Ed). Enfermedades del cerdo.

México: UTEHA, 1967. 981p.

LOPES, C.A.M.; MORENO, G. Aspectos bacteriológicos de ostras, mariscos e mexilhões. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 14., 1974, São Paulo. *Anais...* São Paulo: [s.n.] 1974. p.97. (Resumo).

MORRIL, C.C. Infecciones por clostridios. In: DUNNE, H.W. (Ed). Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. p.400-415.

NUTRIENT requirements of swine. 6.ed. Washington: National Academy of Sciences, 1968. 69p.

SOUZA, C.F.A. *Produtividade, qualidade e rendimentos de carcaça e de carne em bovinos de corte*. 1999. 44f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

6. Documentos eletrônicos (até quatro autores citar todos. Acima de quatro autores citar três autores *et al.*):

QUALITY food from animals for a global market. Washington: Association of American Veterinary Medical College, 1995. Disponível em: <<http://www.org/critca16.htm>>. Acessado em: 27 abr. 2000.

JONHNSON, T. Indigenous people are now more combative, organized. Miami Herald, 1994. Disponível em: <<http://www.summit.fiu.edu/MiamiHerld-Summit-RelatedArticles/>>. Acessado em: 5 dez. 1994.

ANEXO II – Protocolo CEUA



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comissão de Ética na Utilização de Animais (CEUA)
Rua Ceará, S/N - Bloco 2T, sala 113 – CEP 38405-315
Campus Umuarama – Uberlândia/MG – Ramal (VoIP) 3423;
e-mail:ceua@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº 279/16 DA COMISSÃO DE ÉTICA NA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEUA/UFU 071/16

Projeto Pesquisa: “Efeitos sistêmicos, hemodinâmicos, hematológicos e bioquímicos da anestesia regional lombosacra e do músculo glúteo máximo com bupivacaína em coelhos tilizando doses terapêuticas e doses máximas não letais”.

Pesquisador Responsável: Duvaldo Eurides

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com animais nos limites da redação e da metodologia apresentadas. Ao final da pesquisa deverá encaminhar para a CEUA um relatório final.

SITUAÇÃO: SOLICITAÇÃO DE ADENDO APROVADA.

OBS: O CEUA/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEUA PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 14 de dezembro de 2016.

Prof. Dr. César Augusto Garcia
Coordenador da CEUA/UFU