

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

Maria Eduarda Baier

**ESTUDO DA COMBINAÇÃO ANESTÉSICA TILETAMINA-ZOLAZEPAM-
CETAMINA-XILAZINA (TCX), COM OU SEM METADONA, EM CÃES:
DETERMINAÇÃO DA DE50 E AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Porto Alegre

2019

Maria Eduarda Baier

**ESTUDO DA COMBINAÇÃO ANESTÉSICA TILETAMINA-ZOLAZEPAM-
CETAMINA-XILAZINA (TCX), COM OU SEM METADONA, EM CÃES:
DETERMINAÇÃO DA DE50 E AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro

Porto Alegre

2019

**O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento
de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001**

CIP - Catalogação na Publicação

Baier, Maria Eduarda
Estudo da combinação anestésica
tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (TCX), com ou
sem metadona, em cães: determinação da DE50 e
avaliação clínica / Maria Eduarda Baier. -- 2019.
86 f.
Orientador: Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto
Alegre, BR-RS, 2019.

1. contenção química. 2. anestesia dissociativa. 3.
dose eficaz 50. 4. caninos. 5. opioides agonistas de
receptores μ . I. Raposo Monteiro, Prof. Dr. Eduardo,
orient. II. Título.

Maria Eduarda Baier

**ESTUDO DA COMBINAÇÃO ANESTÉSICA TILETAMINA-ZOLAZEPAM-
CETAMINA-XILAZINA (TCX), COM OU SEM METADONA, EM CÃES:
DETERMINAÇÃO DA DE50 E AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Aprovado por:

Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro

Orientador e Presidente da Comissão (UFRGS)

Dr. César Dias Freire

Membro da Comissão (Autônomo)

Dr^a. Daniela Campagnol

Membro da Comissão (HCPA/UFRGS)

Prof. Dr. Martielo Ivan Gehrcke

Membro da Comissão (UFPeI)

Aprovado em: 25/02/2019.

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Katia e Otto
à irmã, Ana Carolina
e ao namorado, Günther*

Pelo incentivo e por todo o amor transmitido.
Minha gratidão e admiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente ao orientador Prof. Dr. Eduardo Raposo, por toda a ajuda e contribuição para a realização desse estudo, pela confiança e pelos ensinamentos anestésicos dispensados a mim durante esses últimos anos.

À Universidade do Rio Grande do Sul (UFRGS), e ao Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) por contribuírem para o meu crescimento profissional, pessoal e para a realização dessa pesquisa.

Aos meus colegas de pós-graduação, que tiveram participação ativa durante a execução do projeto, José Ricardo Herrera Becerra, Luiz Gilberto Barbosa Martins e Mariana de Jesus de Souza. Sou muito grata por toda a ajuda.

Ao Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias (LACVET) da UFRGS, pela realização dos exames laboratoriais dos pacientes que participaram do projeto de pesquisa.

Aos funcionários da recepção do HCV e aos funcionários do bloco de ensino da UFRGS.

Aos meus colegas da pós-graduação, que apesar de não terem participado efetivamente do projeto, sempre me incentivaram e me inspiraram durante toda essa jornada.

Aos membros da banca examinadora, por terem aceito o convite e pela oportunidade de contar com suas contribuições.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pela oportunidade e apoio financeiro.

Finalmente, aos tutores e seus leais companheiros caninos, meu agradecimento pela confiança e pela cooperação para a obtenção dos resultados dessa pesquisa.

RESUMO

Este estudo teve como objetivo determinar a dose capaz de prevenir o movimento frente a um estímulo nocivo em 50% dos indivíduos (DE50) da combinação tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (TCX) e TCX associada a 0,3 mg/kg de metadona (TCXM) em cães submetidos a cirurgia de orquiectomia. Trinta cães receberam aleatoriamente a administração do TCX (n = 14) ou TCXM (n = 16) pela via IM. A determinação da DE50 foi baseada no método *up-and-down* relatado por Dixon. O estímulo nociceptivo avaliado consistiu na incisão pré-escrotal de pele e tecido subcutâneo. Cada mL de TCX apresentou 50 mg de tiletamina, 50 mg de zolazepam, 80 mg de cetamina e 20 mg de xilazina. O volume inicial administrado no primeiro animal de cada grupo foi de 0,020 mL/kg. No caso de resposta positiva, a dose do TCX foi aumentada em 0,005 mL/kg para o paciente seguinte do mesmo grupo e o contrário ocorrendo frente a uma resposta negativa. Quando o anestesista julgava a anestesia inadequada, era administrado a complementação de 0,01 mL/kg de TCX pela via intramuscular e o bloqueio anestésico com lidocaína era realizado. Os animais permaneceram sob respiração espontânea em ar ambiente e foram avaliados parâmetros cardiovasculares e respiratórios. Os escores de sedação foram avaliados nos tempos basal e 15 minutos após a aplicação do tratamento. Os protocolos TCX e TCXM apresentaram curto período de latência (3 *versus* 4 minutos, respectivamente). Os cães de ambos os grupos apresentaram escores de sedação significativamente mais elevados 15 minutos após a aplicação do tratamento (medianas [intervalo interquartil]: TCX: 17 [6-20]; TCXM: 17 [13-21]) em relação ao basal (TCX: 3 [1-5]; TCXM: 3 [0-4]), sem diferença significativa entre grupos. Não houve diferença significativa na DE50 encontrada nos tratamentos TCX ($0,024 \pm 0,004$ mL/kg) e TCXM ($0,022 \pm 0,005$ mL/kg). Houve diferença significativa entre os grupos em relação a dose total de TCX para concluir a cirurgia de orquiectomia ($P = 0,0001$) e no grupo TCX, um maior número de complementações foi necessário (2 ± 1 *versus* 1 ± 1). A associação de metadona ao TCX não reduz a DE50 do TCX em cães, mas reduz o número de complementações e dose total necessária para concluir a cirurgia de orquiectomia. Os protocolos demonstram ser alternativa para rápida contenção química quando administrados em doses próximas à DE50.

Palavras chave: Contenção química, anestesia dissociativa, dose eficaz 50, caninos, opioides agonistas de receptores μ

ABSTRACT

This study aimed to investigate the dose preventing movement in 50% of individuals in response to a noxious stimulus (ED50) of tiletamine-zolazepam-ketamine-xylazine (TCX) and tiletamine-zolazepam-ketamine-xylazine-methadone (TCXM) anesthetic combinations in dogs undergoing orchiectomy. Thirty dogs were randomly assigned to receive either TCX (n = 14) or TCXM (n = 16) IM. The ED50 value was obtained with Dixon's up-and-down method. The noxious stimulus applied was skin and subcutaneous pre-scrotal incision. Each milliliter of TCX contained 50 mg of tiletamine, 50 mg of zolazepam, 80 mg of ketamine and 20 mg of xylazine. The TCX anesthetic combination was injected intramuscularly and the initial dose administered in the first animal of each group was 0,020 mL/kg. When the individuals showed a positive response to the painful stimulus the dose was increased by 0,005 mL/kg to the next individual of the same group and the opposite occurred when a negative response was presented. In the TCXM group the patients received the TCX anesthetic combination plus 0,3 mg/kg methadone mixed in the same syringe. The TCX anesthetic combination was injected intramuscularly (0,01 mL/kg) and local anesthesia with lidocaine was performed when signs of inadequate anesthesia were observed. Anesthesia was maintained in dogs breathing room air spontaneously and cardiovascular and respiratory parameters were evaluated. Sedation scores were evaluated at baseline and 15 minutes after the treatment. The TCX and TCXM anesthetic combinations showed short latency period (3 *versus* 4 minutes respectively). The dogs showed significantly higher sedation scores 15 minutes after administration of treatments (median [interquartil range]: TCX: 17 [6-20]; TCXM: 17 [13-21]) when compared to baseline (TCX: 3 [1-5]; TCXM: 3 [0-4]), but there was no significant difference between groups. There was no significant difference between the ED50 of the TCX ($0,024 \pm 0,004$ mL/kg) and TCXM ($0,022 \pm 0,005$ mL/kg) groups. The total dose of TCX to completed the orchiectomy procedure was significantly higher in TCX than in TCXM (P = 0,0001). A larger number of additional doses of TCX was necessary in the TCX group than in TCXM (2±1 *versus* 1±1). The association of methadone with TCX does not reduce the ED50 of the TCX anesthetic combination, although it reduces the total dose required to complete the orchiectomy surgery. When administered in doses close to the ED50, TCX and TCXM seem to be a good alternative when rapid immobilization is required.

Key words: Chemical immobilization, dissociative anesthesia, effective dose 50, canines, full agonist opioids

LISTA DE ABREVIATURAS

µg/kg = micrograma por quilograma

ALT = alanina amino transferase

ASA = american society of anesthesiologists

bpm = batimentos por minuto

CAM = concentração alveolar mínima

CAPES = Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEUA = Comissão de Ética no Uso de Animais

CO₂ = dióxido de carbono

DC = débito cardíaco

DE50 = dose efetiva 50 (dose efetiva em 50% da população)

DP = desvio padrão

EUA = Estados Unidos da América

FC = frequência cardíaca

FiO₂ = fração inspirada de oxigênio

FP = frequência de pulso

FR = frequência respiratória

GABA = ácido gama-aminobutírico

HCV = hospital de clínicas veterinárias

IC = índice cardíaco

IM = intramuscular

IV = intravenoso

kg = quilograma

LACVET = Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias

m = metro

m² = metro quadrado

mg/kg = miligrama por quilo

mg/mL = miligrama por mililitro

min = minuto

mL = mililitro

mL/kg/h = miligrama por quilo por hora

mmHg = milímetros de mercúrio

MPA = medicação pré-anestésica
mpm = movimentos por minuto
NaCl = cloreto de sódio (solução salina)
NMDA = N-metil-D-aspartato
O₂ = oxigênio
OMS = Organização Mundial da Saúde
PA = pressão arterial
PaCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PaO₂ = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAS = pressão arterial sistólica
pH = potencial hidrogênio
POA = pressão de oclusão da artéria pulmonar
PVC = pressão venosa central
RL = rínger-lactato
RVS = resistência vascular sistêmica
SNC = sistema nervoso central
SRD = sem raça definida
SC = subcutânea
SaO₂ = saturação de oxigênio na hemoglobina
SpO₂ = saturação periférica de oxigênio na hemoglobina
T = temperatura
TCX = tiletamina – zolazepam – cetamina - xilazina
TCXM = tiletamina – zolazepam – cetamina - xilazina – metadona
UFRGS = Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VM = volume minuto
VO = via oral
V/Q = ventilação/perfusão
VT = volume corrente

LISTA DE SÍMBOLOS

μ = receptor opioide mu

α = alfa

% = porcentagem

$^{\circ}\text{C}$ = graus Celsius

\pm = mais ou menos

$>$ = maior

$<$ = menor

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
OBJETIVO GERAL	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
HIPÓTESE	17
REVISÃO DE LITERATURA	18
ANESTESIA DISSOCIATIVA	18
ADJUVANTES DA ANESTESIA DISSOCIATIVA	21
Agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos: Xilazina.....	21
Opioides agonistas de receptores μ : metadona.....	23
TILETAMINA-ZOLAZEPAM-CETAMINA-XILAZINA (TCX)	24
MATERIAS E MÉTODOS	26
Animais.....	26
Delineamento e grupos experimentais	26
Procedimento anestésico e instrumentação.....	27
Determinação da DE50	29
Procedimento cirúrgico e registro transoperatório das variáveis.....	30
Intervenções transoperatórias.....	31
Recuperação anestésica.....	32
Análise estatística	32
RESULTADOS	34
DISCUSSÃO	44
CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS	55
ANEXO I	63
ANEXO II	65
ARTIGO	67

INTRODUÇÃO

De acordo com Budziak et al. (2010), a Organização Mundial da Saúde (OMS) vem advertindo os governos em relação ao aumento da população mundial de cães. O crescimento da população de cães errantes representa um problema de saúde e segurança pública, e uma das estratégias éticas para combater este problema é incentivar a castração massiva da população canina. Para realizar campanhas de castração de baixo custo é necessário pensar em protocolos anestésicos alternativos aos utilizados comumente nos hospitais veterinários de referência, onde se dispõe de equipamentos sofisticados de monitoração e manutenção anestésica.

O protocolo anestésico ideal para campanhas de esterilização deve contemplar condições de segurança para o animal e à equipe médica. Deve, ainda, ser de fácil aplicação, induzir rápida imobilização, proporcionar adequado plano anestésico cirúrgico, ter rápida recuperação, proporcionar analgesia pós-operatória adequada, ser reversível, econômico e ter ampla margem de segurança, associada a baixa mortalidade (WILLIAMS et al., 2002; CISTOLA et al., 2004).

A combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (TCX) preenche muitos dos requisitos considerados ideais mencionados anteriormente, e a associação desses fármacos remete ao conceito de anestesia multimodal, somando as vantagens de cada grupo farmacológico. Existe um número limitado de estudos publicados sobre o uso da combinação de TCX em animais. Entre esses estudos, o TCX demonstrou ser um protocolo anestésico alternativo para a castração de felinos (KO et al., 1993b; CISTOLA et al., 2002; WILLIAMS et al., 2002; CISTOLA et al., 2004).

Na literatura consultada, outros estudos da combinação anestésica TCX foram realizados em pacientes sem estímulo cirúrgico (KO et al., 1993c; LIN et al., 1994; CHEN; YEOH, 2005; PALMONES et al., 2009) e para contenção anestésica de animais silvestres (BOYD; DAY, 1995; LEWANDOWSKI et al., 2002; MONTEITH et al., 2012; LESCANO et al., 2014). O TCX foi também utilizado como protocolo anestésico para a realização de procedimentos cirúrgicos em suínos, como castração de animais portadores de criptorquidia, em procedimentos de cesariana, associado à anestesia epidural no espaço lombo-sacro com lidocaína e xilazina e, também, em cirurgias articulares (KO et al., 1993a; KO et al., 1994; RAUŠER et al., 2008).

Na literatura, existe um único estudo do uso de TCX em cães (CHEN; YEOH, 2005), não existindo estudos demonstrando a dose efetiva 50 (DE50) que, por definição, é a dose capaz de prevenir o movimento frente a um estímulo nocivo em 50% dos indivíduos (SONNER, 2002).

OBJETIVO GERAL

- Determinar a DE50 da combinação anestésica TCX isoladamente e associada à metadona (TCXM).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se a associação da metadona reduz a DE50 do TCX em cães.
- Avaliar os efeitos das combinações anestésicas TCX e TCXM sobre as variáveis fisiológicas e recuperação anestésica.
- Verificar a viabilidade do TCX e TCXM para a realização de orquiectomia em cães.

HIPÓTESE

- A associação da metadona reduz a DE50 do TCX em comparação ao uso isolado.

REVISÃO DE LITERATURA

ANESTESIA DISSOCIATIVA

A anestesia dissociativa caracteriza-se por produzir no paciente um estado de amnésia, perda sensorial acentuada e catalepsia, sem que ocorra real perda da consciência, através da administração de um grupo de fármacos específicos, representados pela fenciclidina, cetamina e tiletamina (HAAS; HARPER, 1992; LIN et al., 1992).

O estado descrito como anestesia dissociativa é referido como uma separação funcional e eletrofisiológica dos sistemas límbico e tálamo-cortical e acredita-se que nesse estado de dissociação, devido à interrupção das comunicações normais entre áreas de associação e o córtex sensorial, o cérebro não seja capaz de transduzir de forma correta os impulsos aferentes, o que resulta em catalepsia (HAAS; HARPER, 1992).

Anestésicos dissociativos atuam em receptores opioides, muscarínicos, monoaminérgicos, N-metil-D-aspartato (NMDA) e em canais de cálcio e, por terem atividade antagonista em receptores muscarínicos, produzem sintomas anticolinérgicos, como broncodilatação, delírio e ação simpaticomimética (HIROTA; LAMBERT, 1996). A cetamina aumenta a excitação elétrica do hipocampo, córtex cerebral, dos gânglios e sistema límbico e, por atuar nessas regiões, causa aumento do tônus simpático (BASCUNANA et al., 2003).

A cetamina, referida como anestésico dissociativo, foi desenvolvida em 1965 pelos laboratórios norte-americanos Parke & Davis (DOMINO et al., 1965). Caracteriza-se por ser um potente antagonista não competitivo dos receptores NMDA, o que significa que ela não compete pelo mesmo sítio de ligação que o glutamato (HAAS; HARPER, 1992; BRESSAN; PILOWSKY, 2003). Receptores NMDA têm um importante papel na neuroquímica da informação sensorial e comportamental (CRUZ; LÓPEZ, 2001).

No que diz respeito ao sistema cardiovascular, os efeitos inotrópicos negativos da cetamina são usualmente superados pela estimulação simpática central que ela causa (DIAZ et al., 1976). A cetamina aumenta a concentração de catecolaminas plasmáticas por inibir a recaptação de noradrenalina nas terminações nervosas pós-ganglionares (BARAKA; HARRISON, 1973). Os efeitos cardiovasculares dos anestésicos dissociativos incluem os efeitos simpaticomiméticos mediados pelo sistema nervoso central, o que geralmente leva a um aumento da frequência cardíaca (FC), pressão arterial

(PA), débito cardíaco (DC) e aumento do consumo de oxigênio (O₂) pelo miocárdio (WONG; JENKINS, 1974; HASKINS et al., 1985).

A cetamina, administrada isoladamente, não causa depressão respiratória significativa, mantendo as respostas ventilatórias à hipoxemia e dióxido de carbono (CO₂) (SOLIMAN et al., 1975). Aparentemente, como o tônus muscular esquelético é mantido durante a anestesia com o uso da cetamina, mudanças na capacidade residual funcional, atelectasias ou mudanças na relação ventilação-perfusão não ocorrem (HAAS; HARPER, 1992). Jaspas et al. (1983) relataram que a cetamina foi associada a um padrão respiratório apnéustico em felinos, caracterizado por um período de expiração relativamente curto e prolongada duração da inspiração. No entanto, apesar desse padrão respiratório, os níveis de CO₂ e o volume minuto (VM) permanecem normalmente dentro dos valores de referência.

Estudos clínicos prévios demonstraram que a cetamina é capaz de inibir a dor aguda causada por diversos estímulos nocivos (PARK et al., 1995). As doses de cetamina necessárias para bloquear os receptores NMDA são consideravelmente menores que aquelas necessárias para induzir a anestesia cirúrgica, apresentando efeito analgésico quando utilizada em doses sub-anestésicas, principalmente em situações onde a dor somática encontra-se presente (DOMINO et al., 1965; ANNETTA et al., 2005;). Uma única dose sub-anestésica de cetamina promoveu analgesia eficiente, mas de curta duração em cadelas submetidas a cirurgia de ovariectomia (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 2000). Estudos controlados em seres humanos demonstraram que a cetamina inibe a dor espontânea de forma significativa em pacientes com diferentes tipos de dor crônica, incluindo a dor neuropática e isquêmica (PERSSON et al., 1998).

O anestésico dissociativo tiletamina tem sua comercialização disponível apenas em combinação ao benzodiazepínico zolazepam, em proporção 1:1 e foi desenvolvido no final dos anos 1960 pelo laboratório norte-americanos Parke & Davis (LIN et al., 1992).

A tiletamina foi selecionada para essa combinação por produzir maior efeito analgésico do que a cetamina e maior período de duração. Já o benzodiazepínico zolazepam, foi selecionado por apresentar eficaz relaxamento muscular, ação anticonvulsivante e mínima depressão cardiorrespiratória (LIN et al., 1992).

A farmacologia da tiletamina foi primeiramente descrita em 1969 (CHEN et al., 1969) e, na maioria dos aspectos, a sua farmacodinâmica é similar a cetamina. Contudo, sua potência e duração de ação é intermediária entre a fenciclidina, a mais potente, e a cetamina, a de menor potência (LIN et al., 1992). O zolazepam é benéfico na combinação

anestésica por apresentar propriedades miorelaxantes, minimizando assim os efeitos indesejáveis causados pela tiletamina, (THURMON et al., 1988).

A combinação anestésica de tiletamina-zolazepam encontra-se disponível em pó liofilizado, sendo comercializada na América do Norte como Telazol® (Telazol; Fort Dodge Laboratories; Zoetis) em frasco estéril contendo 250 mg de tiletamina e 250 mg de zolazepam. Após reconstituída com 5 mL de diluente, resulta em uma combinação de 50 mg de tiletamina e 50 mg zolazepam por mL (LIN et al., 1992).

Na Europa e América Latina, é comercializado como Zoletil® (Zoletil; Virbac), em frasco estéril contendo pó liofilizado contendo 125 mg de tiletamina e 125 mg de zolazepam e, quando reconstituído com o diluente fornecido pelo fabricante, resulta em uma combinação de 25 mg de tiletamina e 25 mg de zolazepam por mL (Zoletil 50; Virbac). É também comercializado com a mesma apresentação do Telazol, contendo 250 mg de tiletamina e 250 mg de zolazepam por frasco (Zoletil 100; Virbac). Essa combinação apresenta mínimas reações à injeção intramuscular (IM), ampla margem de segurança, suave e rápida indução anestésica, assim como rápida recuperação anestésica na maioria das espécies (LIN et al., 1992).

A qualidade da recuperação anestésica com o uso da tiletamina-zolazepam parece ser espécie-dependente porque as diferenças no metabolismo desses dois fármacos afetam diretamente o despertar anestésico (LIN et al., 1994). Em cães, a duração de ação da tiletamina é maior do que a duração do zolazepam, o que significa que, durante a recuperação anestésica, os efeitos do fármaco dissociativo podem ser observados, como hipertonia, delírio emergente e estimulação simpática, e quanto mais alta a dose, maior a chance dos cães terem uma recuperação anestésica tumultuada e demorada, já que respostas adversas durante a recuperação podem ser influenciadas pela via de administração e pela dose escolhida (LIN et al., 1992). Em gatos, de forma oposta, a duração do zolazepam é maior do que a da tiletamina. Portanto, nessa espécie, devido a maior meia-vida plasmática do zolazepam, ocorre maior tranquilização residual e prolongado tempo de recuperação (BAUKEMA; GLAZKO, 1975; LIN et al., 1992).

ADJUVANTES DA ANESTESIA DISSOCIATIVA

Agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos: Xilazina

Os agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos são uma escolha racional para a anestesia de animais de companhia quando se objetiva proporcionar relaxamento muscular, sedação e analgesia, sendo esses os três principais efeitos característicos dessa classe farmacológica (RANKIN, 2015).

Além de tais efeitos produzidos, geram repercussões hemodinâmicas importantes classicamente descritas, como bradicardia acentuada e hipertensão arterial transitória. A xilazina, detomidina, romifidina, medetomidina e dexmedetomidina pertencem a essa classe farmacológica e podem ter seus efeitos revertidos por antagonistas farmacológicos seletivos (RANKIN, 2015).

Como regra geral, esses fármacos não devem ser administrados em pacientes pediátricos e geriátricos, sendo seu uso restrito aos pacientes saudáveis e hemodinamicamente estáveis (LEMKE, 2004).

Os agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos são adjuvantes em técnicas anestésicas multimodais por proporcionarem redução da concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005; RANKIN, 2015; CANFRÁN et. al., 2016). Esses fármacos são responsáveis, ainda, por amenizar as respostas decorrentes do trauma cirúrgico, reduzindo os níveis de cortisol e catecolaminas no pós-operatório (VAISANEN et al., 2002).

A xilazina tem sido utilizada na medicina veterinária desde a década de 1960. A princípio, era utilizada em bovinos e posteriormente estendeu-se o uso para outras espécies (RANKIN, 2015). Esse anestésico pode ser usado em animais de companhia com intuito de obter-se sedação e analgesia a curto prazo em procedimentos diagnósticos e cirúrgicos de menor porte. É utilizada como medicação pré-anestésica (MPA), possibilitando boa sedação e analgesia, reduzindo doses dos agentes anestésicos de indução. Em associação com fármacos opioides, é obtida a neuroleptoanalgesia (RANKIN, 2015).

Os agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos produzem seus efeitos após se ligarem aos seus receptores específicos (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000), que se encontram espalhados por diversos sistemas orgânicos, sendo a noradrenalina o ligante endógeno (LEMKE, 2007; RANKIN, 2015). Três subtipos de receptores $\alpha 2$ adrenérgicos são classicamente

descritos na literatura, de acordo com sua função: $\alpha 2A$, $\alpha 2B$ e $\alpha 2C$ (MAZE & TRANQUILLI, 1991).

Os receptores $\alpha 2A$ localizam-se nas plaquetas, tronco e córtex cerebral e são descritos como responsáveis pela sedação, analgesia supraespinhal, hipotensão e bradicardia centrais (LEMKE, 2007; RANKIN, 2015). Já os receptores $\alpha 2B$ se localizam no endotélio vascular e no corno dorsal da medula espinhal e são responsáveis pela vasoconstrição e analgesia, sendo a vasoconstrição, a causadora da bradicardia reflexa (LEMKE, 2007; RANKIN, 2015). Finalmente, os receptores $\alpha 2C$ são classificados como responsáveis pela analgesia espinhal e têm papel importante na termorregulação. São encontrados, estritamente, na medula espinhal (LEMKE, 2007; RANKIN, 2015).

No sistema nervoso central, os receptores $\alpha 2$ adrenérgicos estão envolvidos em uma pluralidade de funções. Há a produção de efeito sedativo, antinociceptivo e hipotérmico, através da inibição da liberação da noradrenalina e apropriação específica destes receptores (RANKIN, 2015; PARIS; TONNER, 2005; KOBILKA et. al.; 1987). A analgesia ocorre pela ligação complementar entre fármaco e receptores em diversos pontos do SNC como, por exemplo, no tronco encefálico e no corno dorsal da medula espinhal (PARIS; TONNER, 2005).

Em relação ao sistema respiratório, a frequência respiratória (FR) costumeiramente diminui com o uso de doses convencionais de xilazina. No entanto, o pH, a PaO_2 e $PaCO_2$ demonstram-se inalterados, resultado do aumento do volume corrente (VT) à medida que a FR se reduz, o que resulta em uma ventilação minuto constante (HASKINS et al., 1986).

No que diz respeito ao sistema cardiovascular, os fármacos agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos produzem bradicardia perceptível, que ocorre, primordialmente, por meio do reflexo de barorreceptores carotídeos decorrente do aumento drástico da pressão arterial, devido ao aumento da resistência vascular sistêmica (RVS). Por sua vez, o aumento da RVS é mediado pela estimulação de receptores $\alpha 2$ adrenérgicos nos vasos sanguíneos periféricos, que levam a constrição do músculo liso vascular (ALVAIDES et. al., 2008; RANKIN, 2015).

A oferta de O_2 , assim como o DC, normalmente se mostram diminuídos após a administração de fármacos $\alpha 2$ adrenérgicos (BLOOR, 1992). A principal razão para este efeito sobre o DC é a redução da FC e, como consequência, há diminuição da oferta de sangue aos diversos tecidos que integram o organismo (RANKIN, 2015).

Opioides agonistas de receptores μ : metadona

Durante a década de 60, o opioide metadona foi introduzido no mercado e desde então vem sendo utilizado como alternativa para a prevenção da síndrome de abstinência causada pelos opioides na medicina humana (DOLE; NYSWANDER, 1965). A metadona é também utilizada em seres humanos e animais de companhia com o intuito de promover o alívio da dor (INGVAST-LARSON et al., 2010) e é amplamente empregada na MPA de cães (GÓRNIAK, 2011). Caracteriza-se por ser um opioide agonista de receptor μ , apresentando propriedades farmacológicas semelhantes a morfina e potente efeito analgésico no tratamento da dor intensa e pós-operatória. (GARRIDO; TROCÓNIZ, 1999).

Diferentemente da morfina, tem menor efeito nauseante e, em cães, a metadona não induz êmese (BLANCQUAERT et al., 1986). Em seres humanos, apresenta menor potencial de promover liberação de histamina (BOWDLE et al., 2004). A metadona, possui, ainda, um potente efeito antitussígeno (GÓRNIAK, 2011) e parece ter um mecanismo analgésico não opioide, agindo em receptores NMDA (WAGNER, 2002). O efeito antagonista em NMDA pode contribuir para torná-la um analgésico mais eficaz do que a morfina, diminuindo o desenvolvimento de tolerância, e levando ao alívio da dor crônica e refratária (KUKANICH; WIESE, 2015)

Em cães, baseado em estudos dose-dependentes, a potência da metadona foi estimada 1,75 maior do que a potência analgésica da morfina (VAUPEL; JASINSKI, 1997). Em humanos, devido à prolongada meia-vida, produz analgesia pós-operatória por um período maior do que a morfina (GOURLAY et al., 1982; CHUI; GIN, 1992). A meia-vida de eliminação varia de 1,53 a 4,3 horas para a metadona e de 0,87 a 1,28 horas para a morfina em cães, sendo rapidamente eliminadas do organismo devido ao alto clearance (SCHMIDT et al., 1994; KUKANICH et al., 2005a; KUKANICH et al., 2005b; KUKANICH; BORUM, 2008a; KUKANICH; BORUM, 2008b).

É descrito na literatura que, quando administrados isoladamente, os opioides agonistas μ causam sedação leve a moderada em cães (WAGNER, 2002). Porém, quando associados à fármacos tranquilizantes (neuroleptoanalgesia), pode ocorrer profunda sedação sem perda da consciência (GÓRNIAK, 2011). A metadona, na dose de 0,5 mg/kg, administrada isoladamente, resultou em sedação leve. Porém, quando em associação com a acepromazina (0,05 mg/kg e 0,1 mg/kg respectivamente) ou xilazina

(0,5 mg/kg) demonstrou ser uma alternativa para a sedação de cães, alcançando escores satisfatórios de sedação (MONTEIRO et al., 2008).

A metadona demonstrou ter maior efeito redutor sobre a CAM do que a morfina em cães anestesiados com isoflurano, sendo que esta reduziu aproximadamente duas vezes mais no grupo que recebeu a MPA acepromazina-metadona (68,3%) do que no grupo que recebeu acepromazina-morfina (33,3%) (MONTEIRO et al., 2016).

Em caninos, observa-se aumento dos níveis plasmáticos de arginina vasopressina com a administração de metadona (HELLEBREKERS et al., 1987; MAIANTE et al., 2008). A dose de 1,0 mg/kg pela via intravenosa (IV) resultou em aumento significativo dos níveis plasmáticos do hormônio em cães (HELLEBREKERS et al., 1989). Esse opioide deve ser utilizado com resguardo na rotina clínica, por promover em cães importantes alterações hemodinâmicas quando comparado a morfina, como diminuição da FC e do índice cardíaco (IC), aumento da resistência vascular sistêmica (RVS), da pressão venosa central (PVC) e da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) (MAIANTE et al., 2008).

TILETAMINA-ZOLAZEPAM-CETAMINA-XILAZINA (TCX)

Os primeiros relatos do uso do protocolo anestésico TCX provém de estudos realizados nas espécies suína (*Sus scrofa*), felina (*Felus catus*) e ovina (*Ovis aries*) (KO et al.; 1993a; KO et al., 1993b; KO et al.; 1993c; KO et al., 1994; LIN et al., 1994). Outros estudos com a combinação anestésica foram realizados ao longo dos anos (LEWANDOWSKI et al., 2002; WILLIAMS et al., 2002; CISTOLA et al., 2004; CHEN; YEOH, 2005; RAUŠER et al., 2008; PALMONES et al., 2009; MONTEITH et al., 2012; LESCANO et al., 2014).

A combinação anestésica de TCX é singular e consiste na combinação de dois agentes anestésicos dissociativos e três agentes que promovem analgesia, utilizando-se um pequeno volume de solução anestésica (KO et al., 1993b; WILLIAMS et al., 2002; PALMONES et al., 2009).

O TCX pode ser constituído adicionando-se 4 ml de cetamina (100mg/mL) e 1 ml de xilazina (100mg/mL) a um frasco contendo 250 mg de tiletamina e 250mg de zolazepam, substituindo, assim, os 5mL de água para injeção preconizada pela bula do

anestésico tiletamina-zolazepam (KO et al., 1993b; LEWANDOWSKI et al., 2002; WILLIAMS et al., 2002; CISTOLA et al., 2004; CHEN; YEOH, 2005).

Quando se utiliza tiletamina-zolazepam isoladamente, torna-se inviável aumentar a concentração de tiletamina sem que ocorra o aumento da concentração de zolazepam. Adicionando-se cetamina à mistura, aumenta-se a concentração dissociativa sem que ocorra o aumento do benzodiazepínico, diminuindo assim, o tempo de recuperação e melhorando características de recuperação anestésica (KO et al., 1993a; KO et al. 1994). Com o aumento da fração dissociativa e conseqüente diminuição da fração do zolazepam, ocorre o aumento do tônus muscular, tornando-se interessante a adição do agonista α_2 adrenérgico xilazina à mistura, para melhor relaxamento muscular e analgesia (LIN et al., 1994).

Em felinos, a combinação anestésica de TCX demonstrou ser um protocolo anestésico alternativo viável para o procedimento de castração, mostrando-se prático e econômico, promovendo adequado relaxamento muscular, utilizando-se pequeno volume de administração e apresentou baixa taxa de mortalidade (KO et al., 1993b; WILLIAMS et al., 2002; CISTOLA et al., 2004).

A combinação anestésica de TCX demonstrou ter vantagens quando comparada aos protocolos tiletamina-zolazepam e tiletamina-zolazepam-xilazina em felinos domésticos, apresentando maior duração anestésica para procedimentos cirúrgicos de longa duração, abolição dos reflexos (palpebral, pedal, anal e pupilar) e obliteração das respostas a estímulos dolorosos (PALMONES et al., 2009).

Em cães, o protocolo TCX demonstrou ser uma alternativa ao protocolo anestésico tiletamina-zolazepam isoladamente, demonstrando ser mais econômico, por representar 1/3 do valor econômico da tiletamina-zolazepam e produzindo melhor relaxamento muscular com menor e mais suave tempo de recuperação anestésica (CHEN; YEOH, 2005).

MATERIAS E MÉTODOS

Animais

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) registrado sob o protocolo 34339. Todos os tutores foram esclarecidos quanto ao delineamento experimental e autorizaram, mediante assinatura do termo de consentimento, a inclusão de seus animais neste estudo (Anexo I).

Foram utilizados 30 cães machos, com peso e idade variados, procedentes da rotina do Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) da UFRGS, para a realização de cirurgia de orquiectomia. Os pacientes foram selecionados após consulta clínica e exame físico. Somente foram incluídos cães classificados como risco anestésico-cirúrgico ASA I (American Society of Anesthesiologists), baseado no exame físico e exames de patologia clínica, (hemograma completo, creatinina, alanina amino transferase [ALT] e albumina).

Foram excluídos do estudo cães com qualquer das seguintes condições: portadores de criptorquidia, resultados de exames de patologia clínica fora dos limites de referência para cães, anormalidades no exame físico, obesos, idade inferior a um ano ou acima de 10 anos, pacientes recebendo alguma medicação anti-inflamatória, analgésica (< 10 dias antes de iniciar o estudo) ou outras medicações de uso contínuo e animais agressivos ou de difícil manejo.

Delineamento e grupos experimentais

Este estudo foi delineado como um estudo clínico prospectivo, randomizado e cego. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em um dos dois grupos experimentais de acordo com o tratamento que receberam. A distribuição aleatória entre os grupos foi realizada com uso de um software de computador (<http://www.randomization.com>)

No grupo TCX, o tratamento consistiu na administração da combinação anestésica tiletamina-zolazepam (Zoletil 50; Virbac), cetamina (Cetamin 10%; Syntec) e xilazina (Xilazin 2%; Syntec) e no grupo TCXM, o tratamento consistiu da administração de TCX associado a 0,3 mg/kg de metadona (Mytedom 10 mg/ml; Cristália). Adicionalmente, no grupo TCX, para padronizar o volume administrado, era substituído pelo diluente (água

destilada) o mesmo volume calculado de metadona. Os tratamentos foram sempre administrados no membro pélvico, no músculo bíceps femoral. No grupo TCXM, a metadona e o TCX foram aspirados na mesma seringa (no momento da injeção), de forma a se realizar injeção única intramuscular (IM). A combinação anestésica TCX foi constituída adicionando-se 2 mL de cetamina (100mg/mL) e 0,5 mL de xilazina (100mg/mL) a um frasco contendo 125 mg de tiletamina e 125mg de zolazepam, totalizando 2,5 mL. A solução final de TCX reconstituída apresentou 50 mg/mL de tiletamina, 50 mg/mL de zolazepam, 80 mg/mL de cetamina e 20 mg/mL de xilazina. Em todas as ocasiões, a combinação anestésica foi reconstituída pela mesma pessoa, e após reconstituído, o TCX foi mantido sob refrigeração por um período máximo de sete dias, após o qual foi descartado. Os tempos da diluição até a administração, em dias, foram registrados.

Procedimento anestésico e instrumentação

Os cães foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas, sem restrição hídrica e foram recebidos no HCV da UFRGS no período matutino do mesmo dia de realização da cirurgia. Os animais foram conduzidos a uma sala de preparo, onde foram pesados e mensurou-se os valores basais das variáveis fisiológicas (momento basal): frequência cardíaca (FC – em bpm), pressão arterial sistólica (PAS – em mmHg), frequência respiratória (FR – em mpm) e temperatura corporal (T – em °C). A FC foi mensurada por auscultação com estetoscópio (Modelo Littmann. Classic II Pediatric). A PAS foi mensurada pelo método indireto, com auxílio de um doppler detector de fluxo ultrassônico (Modelo 811-B. Parks Medical Eletronics, E.U.A) e esfigmomanômetro aneroide (Modelo Palm HT – 1500. Nissei, Japão). Um manguito com largura equivalente a 40% da circunferência do membro foi acoplado sempre na posição distal do rádio e utilizou-se a artéria superficial palmar do membro torácico para a detecção audível do pulso. Em todas as ocasiões, a PAS foi aferida três vezes subsequentes para efetuar o registro da média aritmética das três aferições. A FR foi mensurada por meio de visualização da movimentação (expansão) torácica do paciente e a temperatura corporal foi mensurada pela via retal, por meio de termômetro clínico digital (Modelo Rapid GT 195-1. Geratherm medical AG, Alemanha). No momento basal foi também avaliado o escore basal de sedação dos cães, por meio da escala de sedação de Grint et al. (2009,

tradução nossa), validada em cães por Wagner et al. (2017) (Anexo II). O responsável pela avaliação de todas as variáveis foi o mesmo em todas as ocasiões e desconhecia o grupo experimental ao qual cada animal foi alocado.

Após conclusão da mensuração das variáveis fisiológicas basais, os animais receberam aleatoriamente a administração do tratamento TCX ou TCXM. Foram registrados os tempos da administração do tratamento até o decúbito esternal e decúbito lateral do paciente (espontâneo ou colocado pelo observador sem oferecimento de resistência pelo animal). O período de espera transcorrido entre a aplicação do TCX ou TCXM e o início do procedimento cirúrgico foi de aproximadamente 15 minutos, sendo a cirurgia iniciada somente após a conclusão do registro das variáveis em T2. Durante esse período de 15 minutos, foi realizada a tricotomia da área cirúrgica e do membro torácico, local onde foi realizado o acesso vascular. Um cateter foi introduzido na veia cefálica para administração de fármacos e fluidos e o animal foi encaminhado ao centro cirúrgico. Os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre um colchão térmico e calha cirúrgica e permaneceram sob respiração espontânea em ar ambiente. Após 15 minutos, da aplicação do tratamento, a mensuração e os registros de todas as variáveis foram novamente realizados (T2). Os parâmetros fisiológicos transoperatórios de PAS, FR e T foram aferidos com os mesmos aparelhos e da mesma maneira os quais foram mensurados no momento basal. A FC e o seu ritmo foram avaliados pelo emprego do eletrocardiograma do monitor multiparamétrico (LifeWindow LW9xVet; Digicare, Florida, USA) na derivação II. O ritmo cardíaco foi inspecionado visualmente pelo monitor, porém os traçados não foram gravados. Adicionalmente, foi mensurada a saturação periférica de oxigênio na hemoglobina (SpO_2 - %) e a frequência de pulso (FP) pelo emprego do monitor multiparamétrico. O sensor do oxímetro de pulso foi posicionado sobre o prepúcio ou língua do paciente. Quando era evidenciada discrepância entre os valores de FC e FP, o valor era verificado por auscultação. Todos os animais receberam infusão de solução de Ringer com lactato (RL), na taxa de 5 mL/kg/h, usando uma bomba de infusão peristáltica (HK-100Vet; China) durante todo procedimento cirúrgico. O antimicrobiano profilático cefalotina (Cefalotina sódica 20%; Biochimico) foi administrado na dose de 25 mg/kg pela via IV imediatamente antes do início da cirurgia, após os registros no momento T2.

Determinação da DE50

A determinação da DE50 de TCX e TCXM no presente estudo foi baseada no método *up-and-down* relatado por Dixon (1965). Essa técnica envolve a alteração na dose anestésica a ser usada no paciente seguinte a partir da resposta do paciente anterior. De acordo com esse método, deve ser avaliada a resposta motora do paciente frente a um estímulo nociceptivo e cada paciente deve ser submetido uma única vez à estimulação nociceptiva. Esse mesmo método vem sendo empregado para o cálculo da DE50 de fármacos em pacientes humanos (PARK et al., 2010; LEE et al., 2011; ASHAY et al., 2015) e para o cálculo da concentração alveolar mínima de anestésicos inalatórios em cães (BRESSAN et al., 2016; MONTEIRO et al., 2016; COELHO et al., 2017).

De acordo com o método, cada animal é classificado com uma resposta tipo “tudo” ou “nada”, respectivamente respostas positiva e negativa (SONNER, 2002). A dose do agente farmacológico testado é modificada baseada na resposta observada no animal que o antecedeu. Como regra geral, a dose é elevada ao se observar resposta positiva no animal anterior, o inverso ocorrendo ao se observar resposta negativa.

A observação de duas respostas diferentes em sequência (positiva seguida de negativa ou negativa seguida de positiva) caracteriza um “par” ou “crossover”. Baseado no estudo de Paul e Fisher (2001), são necessário pelo menos seis “pares” de animais para se determinar a DE50 utilizando o método *up-and-down* de Dixon, sendo que cada animal obrigatoriamente só pode fazer parte de um único par. Portanto, o número de animais incluído em cada grupo experimental é variável, sendo o mínimo necessário para se obter seis pares.

O estímulo nociceptivo avaliado no presente estudo consistiu na incisão pré-escrotal de pele e tecido subcutâneo. A resposta foi considerada positiva quando foram observados vocalização e/ou movimentos de cabeça, tronco ou membros (torácicos e/ou pélvicos) e movimentos de contração abdominal (semelhantes a tosse). A ausência desses sinais caracterizou resposta negativa. O mesmo observador, o qual desconhecia o tratamento administrado, foi responsável por julgar a resposta em todas as ocasiões.

O cálculo da DE50 foi baseado no volume de solução anestésica de TCX injetado. A dose da combinação anestésica TCX administrado no primeiro animal de cada grupo (Animal 1) foi de 0,020 mL/kg. No caso de resposta motora positiva, a dose do TCX foi aumentada em 0,005 mL/kg para o paciente seguinte do mesmo grupo e o contrário

ocorrendo frente a uma resposta negativa (redução da dose de TCX em 0,005 mL/kg para o próximo animal do mesmo grupo) (Tabela 1).

Tabela 1: Doses correspondentes de cada agente anestésico da solução TCX (tiletamina-zolazepam-cetamina- xilazina) de acordo com o volume de administração.

Doses correspondentes (mg/kg)				
Volume administrado (mL/kg)	Tiletamina 50mg/mL	Zolazepam 50mg/mL	Cetamina 80mg/mL	Xilazina 20mg/mL
0,005	0,25	0,25	0,40	0,10
0,010	0,50	0,50	0,80	0,20
0,015	0,75	0,75	0,75	0,75
0,020	1,00	1,00	1,60	0,40
0,025	1,25	1,25	2,00	0,50
0,030	1,50	1,50	2,40	0,60
0,035	1,75	1,75	2,80	0,70
0,040	2,00	2,00	3,20	0,80
0,045	2,25	2,25	3,60	0,90
0,050	2,50	2,50	4,00	1,00

Procedimento cirúrgico e registro transoperatório das variáveis

A cirurgia foi executada pelo mesmo cirurgião em todos os pacientes, sempre utilizando a mesma técnica cirúrgica padrão. A orquiectomia foi realizada por acesso pré-escrotal, empregando a técnica aberta. Foram aplicadas três pinças hemostáticas no cordão espermático, conforme a técnica das três pinças. A ligadura do ducto deferente e do pedículo foi realizada com fio mononylon 2-0 ou 3-0 de acordo com o porte do animal. A redução do tecido subcutâneo e a sutura da pele foram realizadas com fio mononylon 3-0, a dermorrafia foi realizada com pontos simples isolados.

Durante a cirurgia, os registros das variáveis fisiológicas (FC, FR, PAS e SpO₂) foram mensurados nas seguintes etapas: após a incisão de pele e tecido subcutâneo (T3); após o pinçamento do cordão espermático do primeiro testículo (T4); após o pinçamento do cordão espermático do segundo testículo (T5) e após o final da dermorrafia (T6). A

variável fisiológica T foi mensurada nos momentos basal, T2 e T6. Os escores de sedação foram mensurados nos momentos basal e T2.

Intervenções transoperatórias

A adequação anestésica foi verificada, antes do início da cirurgia, por meio de sinais que caracterizam a profundidade anestésica: relaxamento do tônus muscular mandibular, rotação do globo ocular e ausência de reflexo interdigital. Em todo o experimento, nenhum estímulo nociceptivo foi iniciado antes de se verificar a adequação da anestesia.

Quando o anestesista julgava a anestesia inadequada, o procedimento cirúrgico era interrompido transitoriamente e era administrado pela via IM (membro pélvico) complementação de 0,01 mL/kg de TCX. Decorridos cinco minutos da administração da complementação, o anestesista responsável julgava a adequação da anestesia para dar continuidade ao procedimento cirúrgico. A dose total de TCX (inicial + complementações) necessária para concluir o procedimento cirúrgico foi registrada em cada grupo. Além da complementação de TCX, os animais receberam anestesia local com lidocaína 2% sem vasoconstritor (1,0 mg/ kg/ ponto), de acordo com a etapa cirúrgica:

- Nos casos em que o plano anestésico foi julgado inadequado antes da incisão da pele e tecido subcutâneo: anestesia infiltrativa subcutânea na linha de incisão e anestesia intratesticular em ambos os testículos.
- Quando a resposta positiva foi observada após a incisão de pele e tecido subcutâneo: anestesia na forma de “splash” sobre a linha de incisão e bloqueio intratesticular em ambos os testículos.
- Quando a resposta positiva foi observada durante a exposição do testículo, tração, pinçamento ou secção do cordão espermático: anestesia na forma de “splash” sobre o cordão espermático exposto e sobre a linha de incisão. Caso a resposta fosse positiva durante a manipulação do primeiro testículo, era realizado o bloqueio intratesticular no segundo testículo.
- Quando o animal permitiu que todo procedimento cirúrgico fosse realizado sem complementação, ainda assim, foi realizada a instilação da lidocaína na forma de “splash” sobre a linha de incisão e sobre as ligaduras dos cordões espermáticos antes do início da sutura do tecido subcutâneo e dermorrafia.

Em relação à ventilação, quando a SpO₂ apresentasse valores inferiores a 93%, era fornecido, por meio de máscara, O₂ 100% para o paciente (2-3 L/min). Foi registrado o número de animais que necessitaram da suplementação de O₂. Ao final da dermorrafia, foi administrado meloxicam (Maxicam 0,2%; Ourofino) na dose de 0,1 mg/kg IV e dipirona (Dipirona 500 mg/mL; Teuto) na dose de 25 mg/kg IV para analgesia pós-operatória imediata.

Recuperação anestésica

No período de recuperação anestésica foram registrados os tempos decorridos do fim da cirurgia até o momento do primeiro movimento de cabeça ou dos membros torácicos ou pélvicos, o momento do decúbito esternal (espontâneo) e da posição quadrupedal não assistida do paciente. Também no período de recuperação da anestesia, foi registrado a existência dos seguintes comportamentos característicos da anestesia dissociativa: movimento de “pedalar” dos membros torácicos e/ou pélvicos (1); balançar a cabeça de um lado para outro (2); hipertonia muscular de membros torácicos e/ou pélvicos (3); vocalização (4); mímica de lambedura (5); sialorreia (6) e hiperreflexia/sensibilidade ao toque (7).

No período subsequente à cirurgia, foi realizada a alta do paciente. Como recomendação pós-cirúrgica, foi prescrito para o tutor a realização de limpeza da ferida cirúrgica uma vez ao dia, com gaze umedecida com solução de cloreto de sódio (NaCl 0,9%) e orientação para utilização de colar elisabetano até a retirada dos pontos (sete - 10 dias após o procedimento cirúrgico). Foi prescrito meloxicam, uma vez ao dia, na dose de 0,1 mg/kg por via oral (VO), pelo período de dois dias e dipirona, na dose de 25 mg/kg por via oral, três vezes ao dia, pelo período de quatro dias, para analgesia pós-operatória.

Análise estatística

Todas as análises foram realizadas empregando-se o software Graphpad Prism versão 6,05 para Windows (GraphPad Software. Inc.; San Diego, CA, USA). A verificação da distribuição normal dos dados foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk. Comparações entre grupos para variáveis paramétricas foram realizadas por testes t não pareados. Para variáveis não paramétricas, comparações entre grupos foram realizadas com o teste de

Mann-Whitney. Para as variáveis com avaliações seriadas em mais de dois momentos (FC, PAS, FR, SPO₂ e temperatura), comparações entre grupos foram realizadas pela análise de variância (ANOVA) bifatorial seguida pela correção de Bonferroni. Para comparações ao longo do tempo para as mesmas variáveis, foram pré-definidas as seguintes comparações: T2 *versus* basal, para comparar as variáveis após a administração do TCX ou TCXM em relação aos valores basais; T3, T4, T5 e T6 *versus* T2, para comparar os efeitos do estímulo cirúrgico em relação aos valores pré-incisão. Para essas comparações, empregou-se a ANOVA para amostras repetidas e teste *post hoc* de Dunnett ou teste de Friedman e teste *post hoc* de Dunn. Para comparação dos escores de sedação entre basal e T2, foi utilizado o teste Wilcoxon. O teste exato de Fisher foi usado para comparar o número de animais que necessitou suplementação de O₂ em cada grupo.

O cálculo da DE50 foi realizado por média aritmética das doses (volumes) de TCX administradas nos seis pares de animais de cada grupo e também por análise quantal. As médias de cada grupo foram comparadas por testes t não pareados. A análise quantal foi realizada utilizando uma equação Emax-Sigmoidal: $P(x) = 1 / [1 + (DE_{50} / x)^n]$, na qual P(x) é a probabilidade de resposta negativa; x é a dose de TCX; e n corresponde à inclinação da curva sigmoide (SONNER, 2002). Para todas as análises, o nível de significância foi fixado em 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS

Um total de 30 cães completaram o estudo sendo que 14 animais receberam o tratamento TCX e 16 receberam o tratamento TCXM. Houve diferença significativa entre os grupos para a variável demográfica peso ($P = 0,03$), sendo que no grupo TCXM os cães apresentaram menor peso. Não houve diferença significativa entre os grupos para a idade ($P = 0,12$). Adicionalmente, não houve diferença significativa em relação ao tempo de diluição do protocolo anestésico TCX entre os grupos ($P = 0,70$) (Tabela 2).

Tabela 2: Dados demográficos e tempo de diluição do protocolo anestésico tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (TCX). Os animais receberam a combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (grupo TCX; $n=14$) ou tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina associada à metadona (grupo TCXM; $n=16$). Os dados referentes a peso são apresentados como valores médios \pm DP e os dados referentes a idade e dias desde a diluição do TCX são apresentados como medianas (intervalos interquartis).

	TCX	TCXM
Raça		
Sem Raça Definida (SRD)	13 (93%)	10 (63%)
Shih-tzu	1 (7%)	3 (19%)
Pug	0	1 (6%)
Chow-chow	0	1 (6%)
Buldogue francês	0	1 (6%)
Peso (kg)	16,9 \pm 6,8 [†]	11,9 \pm 5,5
Idade (meses)	24 (12 – 96)	36 (12-108)
Tempo de diluição do TCX (dias)	1 (1-7)	1 (1-5)

[†]: diferença significativa em relação a TCXM ($P < 0,05$).

Não houve diferença significativa entre os grupos nos tempos até o decúbito esternal e decúbito lateral após a aplicação da combinação anestésica TCX ou TCXM ($P = 0,17$ e $0,27$, respectivamente). Não houve diferença significativa entre os grupos no tempo da primeira aplicação do protocolo anestésico até o início da cirurgia de orquiectomia ($P = 0,60$) (Tabela 3).

Tabela 3: Tempos decorridos (minutos) da administração do tratamento até o decúbito esternal, decúbito lateral e início da cirurgia (incisão de pele) em 30 cães após a aplicação da combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (grupo TCX; n=14) ou tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina associada à metadona (grupo TCXM; n=16). Todos os dados são apresentados como medianas (intervalos interquartis).

	TCX	TCXM
Decúbito esternal	3 (2-9)	4 (2-12)
Decúbito lateral	5 (3-15)	6 (3-19)
Incisão de pele	21 (16-39)	23 (16-53)

Os cães de ambos os grupos apresentaram escores de sedação significativamente mais elevados 15 minutos após a aplicação do tratamento quando comparados a avaliação basal ($P = 0,0001$ para ambos os grupos). Não houve diferença significativa entre os grupos nos escores de sedação basal ($P = 0,96$) e 15 minutos após a aplicação das combinações anestésicas ($P = 0,63$) (Tabela 4). Um cão no grupo TCX (escore = 6) não atingiu posturas características de sedação 15 minutos após a aplicação da combinação anestésica. Esse animal não adotou a posição de decúbito lateral, o que impossibilitou o seu posicionamento na mesa cirúrgica. Realizou-se a complementação do TCX após 15 minutos da dose inicial, e após 16 minutos da primeira complementação, foi possível iniciar a cirurgia de orquiectomia.

Tabela 4: Escores da escala de sedação antes (momento basal) e 15 minutos após (T2) a aplicação do tratamento em 30 cães submetidos à orquiectomia. Os animais receberam a combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (grupo TCX; n=14) ou tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina associada à metadona (grupo TCXM; n=16). Todos os dados são apresentados como medianas (intervalos interquartis).

	Basal	T2
TCX	3 (1-5)	17 (6-20) *
TCXM	3 (0-4)	17 (13-21) *

*: diferença significativa em relação ao basal ($P < 0,05$).

Foram necessários 14 animais para se atingir os seis pares para se determinar a DE50 do grupo TCX e 16 animais do grupo TCXM (Figura 1). No grupo TCX, a DE50 calculada foi $0,024 \pm 0,004$ mL/kg e $0,025$ mL/kg pela média aritmética e pelo método

quantal, respectivamente. No grupo TCXM, a DE50 calculada foi $0,022 \pm 0,005$ mL/kg e $0,021$ mL/kg pela média aritmética e pelo método quantal, respectivamente (Figura 2, Tabela 5). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à DE50.

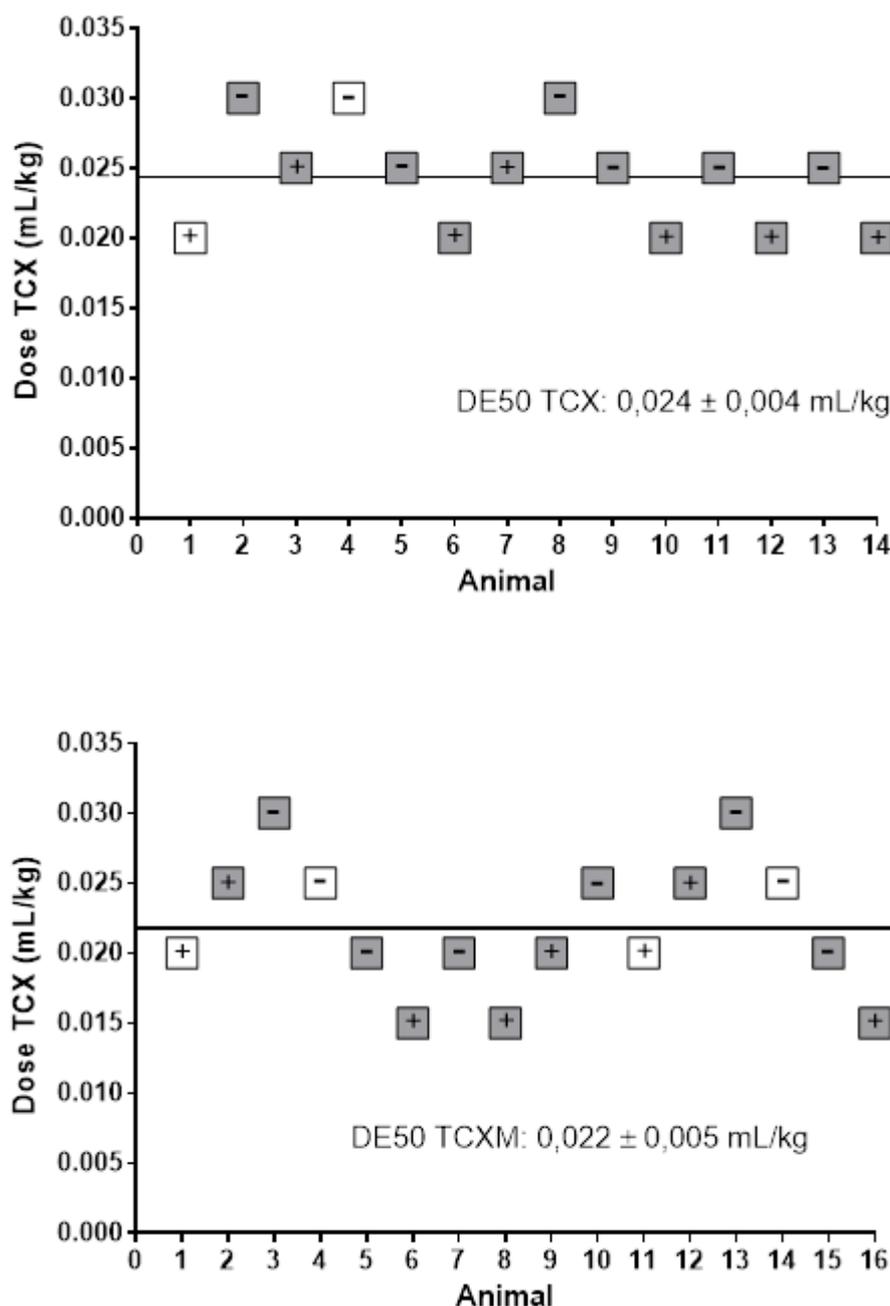


Figura 1: Resposta (positiva ou negativa) para cada um dos 30 cães que receberam a combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (TCX; n=14) e tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina associada à metadona (TCXM; n=16). O estímulo nociceptivo avaliado consistiu na incisão pré-escrotal de pele e tecido subcutâneo. (+) indicou uma resposta positiva; (-) indicou uma resposta negativa; quadrados sombreados indicaram os pares. As linhas horizontais indicaram o valor calculado da DE50.

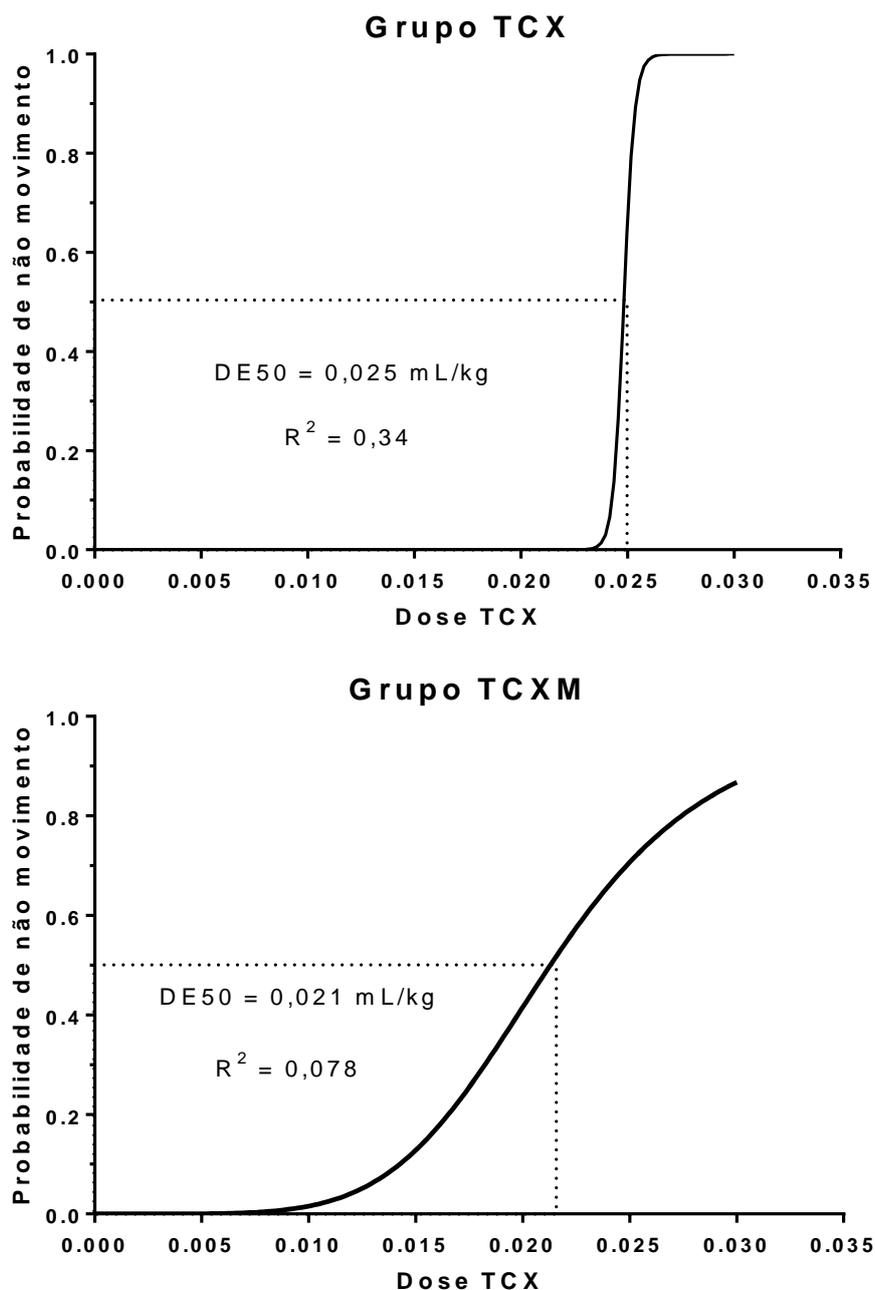


Figura 2: Curva sigmoide obtida pela análise quantal para os 30 cães que receberam os tratamentos tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (TCX; n= 14) e tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina associada à metadona (TCXM; n=16). Os valores da DE50 e coeficientes de regressão (R^2) são fornecidos.

Houve diferença significativa entre os grupos no número de complementações da combinação TCX necessárias para concluir o procedimento cirúrgico ($P = 0,0001$). Os animais do grupo TCX necessitaram em média duas complementações, enquanto os animais do grupo TCXM necessitaram em média uma complementação. Adicionalmente,

houve diferença significativa entre os grupos em relação a dose total de TCX (inicial + complementações, em mL/kg) para concluir a cirurgia de orquiectomia ($P = 0,0001$), sendo que o grupo TCX necessitou de uma maior dose total para concluir o procedimento cirúrgico (Tabela 5). Dos 30 cães que realizaram a cirurgia de orquiectomia, 26 (87%) necessitaram no mínimo uma complementação anestésica de TCX, em alguma etapa, para a anestesia ser considerada adequada para concluir o procedimento cirúrgico. Quinze animais (50%) não permitiram iniciar a cirurgia e precisaram da complementação no momento basal ou T2. Nove cães (30%) permitiram a incisão de pele (início da cirurgia) mas não permitiram a manipulação visceral. Dois animais (7%) permitiram manipulação visceral, porém em alguma etapa entre T4 e T5 necessitaram na complementação anestésica. Finalmente, quatro animais (13%) permitiram que o procedimento cirúrgico fosse concluído sem necessidade de complementação anestésica (Tabela 6).

Tabela 5: Valores da DE50 calculados pelo método quantal e pela média aritmética; número de complementações necessárias de tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (TCX) e a dose total de TCX (inicial + complementação em mL/kg) para concluir a cirurgia de orquiectomia em 30 cães. Os animais receberam a combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (grupo TCX; n=14) ou a combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina associada à metadona (grupo TCXM; n=16). Os dados de complementações de TCX e dose total de TCX são apresentados como valores médios \pm DP.

	TCX	TCXM
DE50 (método quantal; mL/kg)	0,025	0,021
DE50 (média aritmética \pm DP; mL/kg)	0,024 \pm 0,004	0,022 \pm 0,005
Complementações TCX	2 \pm 1 [†]	1 \pm 1
Dose total TCX (mL/kg)	0,042 \pm 0,005 [†]	0,030 \pm 0,006

[†]: diferença significativa em relação a TCXM ($P < 0,05$).

Houve diminuição significativa da FC no grupo TCX 15 minutos após a aplicação da combinação anestésica (T2) em relação ao basal e no momento T6 em relação a T2 ($P = 0,008$ e $0,006$ respectivamente). No grupo TCXM houve diminuição significativa da FC em T2 quando comparado ao basal ($P = 0,0003$). Adicionalmente, a FC foi significativamente maior no grupo TCX em relação ao grupo TCXM no basal ($P = 0,04$). Em relação à PAS, não houve diferença significativa entre os grupos e intragrupo ao longo do tempo ($P > 0,05$).

Tabela 6: Relação entre a etapa cirúrgica e a necessidade de complementação anestésica com TCX. Os valores representam o número de animais que permitiu concluir a respectiva etapa (basal ou T2; T3; T4 ou T5 e T6) sem a necessidade de complementação. Os animais receberam a combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (grupo TCX; n=14) ou tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina associada à metadona (grupo TCXM; n=16).

Etapa concluída sem complementação de TCX				
	Basal ou T2	T3	T4 ou T5	T6
TCX (n=14)	8 (57%)	4 (29%)	1 (7%)	1 (7%)
TCXM (n=16)	7 (44%)	5 (31%)	1 (6%)	3 (19%)

Não houve diferença significativa na SpO₂ nos momentos T3, T4, T5 e T6 em relação a T2, em ambos os grupos ($P > 0,05$) e nem entre os dois grupos ($P > 0,05$). Em relação à FR, não houve diferença significativa entre os grupos ($P > 0,05$) e não houve diferença significativa nos momentos basal, T3, T4, T5 e T6 em relação a T2 em TCX. No entanto, houve diminuição significativa em T2 em relação ao basal no grupo TCXM ($P = 0,001$). Suplementação de O₂ por máscara devido à SpO₂ < 93% foi necessária em 6/14 animais (43%) do grupo TCX e em 12/16 animais (75%) do grupo TCXM, não havendo diferença significativa entre os grupos ($P = 0,13$). Não houve diferença significativa em relação a temperatura retal entre os grupos e intragrupo nos momentos basal e T6 em relação a T2 ($P > 0,05$) (Tabela 7, Figura 3).

Tabela 7: Variáveis cardiorrespiratórias (frequência cardíaca: FC, pressão arterial sistólica: PAS, frequência respiratória: FR, saturação periférica de oxigênio na hemoglobina: SpO₂ e temperatura retal em 30 cães submetidos à orquiectomia em seis momentos: antes da administração do tratamento (basal); 15 minutos após administração do tratamento, imediatamente antes da cirurgia (T2); após a incisão de pele e tecido subcutâneo (T3); após pinçamento do cordão espermático do primeiro testículo (T4); após pinçamento do cordão espermático do segundo testículo (T5) e após o fim da dermorráfia (T6). Os animais receberam a combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (grupo TCX; n=14) ou tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina associada à metadona (grupo TCXM; n=16). Os dados referentes a FC, PAS, SpO₂ e temperatura retal são apresentados como valores médios \pm DP e os dados referentes a FR são apresentados como medianas (intervalos interquartis).

		TCX	TCXM
FC (bpm)	basal	123 \pm 21 ^{*†}	106 \pm 20 [*]
	T2	93 \pm 23	80 \pm 18
	T3	81 \pm 11	76 \pm 18
	T4	83 \pm 14	74 \pm 14
	T5	83 \pm 19	74 \pm 16
	T6	73 \pm 11 [*]	73 \pm 17
	PAS (mmHg)	basal	179 \pm 27
T2		179 \pm 35	173 \pm 45
T3		170 \pm 43	171 \pm 47
T4		171 \pm 46	169 \pm 48
T5		168 \pm 45	172 \pm 52
T6		163 \pm 45	164 \pm 54
FR (mpm)		basal	40 (12-124)
	T2	24 (10-60)	16 (10-40)
	T3	17 (8-40)	18 (10-89)
	T4	19 (8-52)	18 (10-63)
	T5	17 (8-48)	18 (10-60)
	T6	19 (8-68)	18 (7-59)
	SpO ₂ (%)	basal	NM
T2		94 \pm 2	92 \pm 4
T3		94 \pm 2	94 \pm 4
T4		94 \pm 2	95 \pm 4
T5		94 \pm 3	96 \pm 2
T6		95 \pm 2	95 \pm 2
Temperatura retal (°C)		basal	38,6 \pm 0,5
	T2	38,3 \pm 0,6	38,3 \pm 0,5
	T3	NM	NM
	T4	NM	NM
	T5	NM	NM
	T6	38,1 \pm 0,6	38,1 \pm 0,5

*: diferença em relação a T2 (dentro do mesmo grupo); †: diferença significativa em relação a TCXM (P < 0,05); NM: não mensurado.

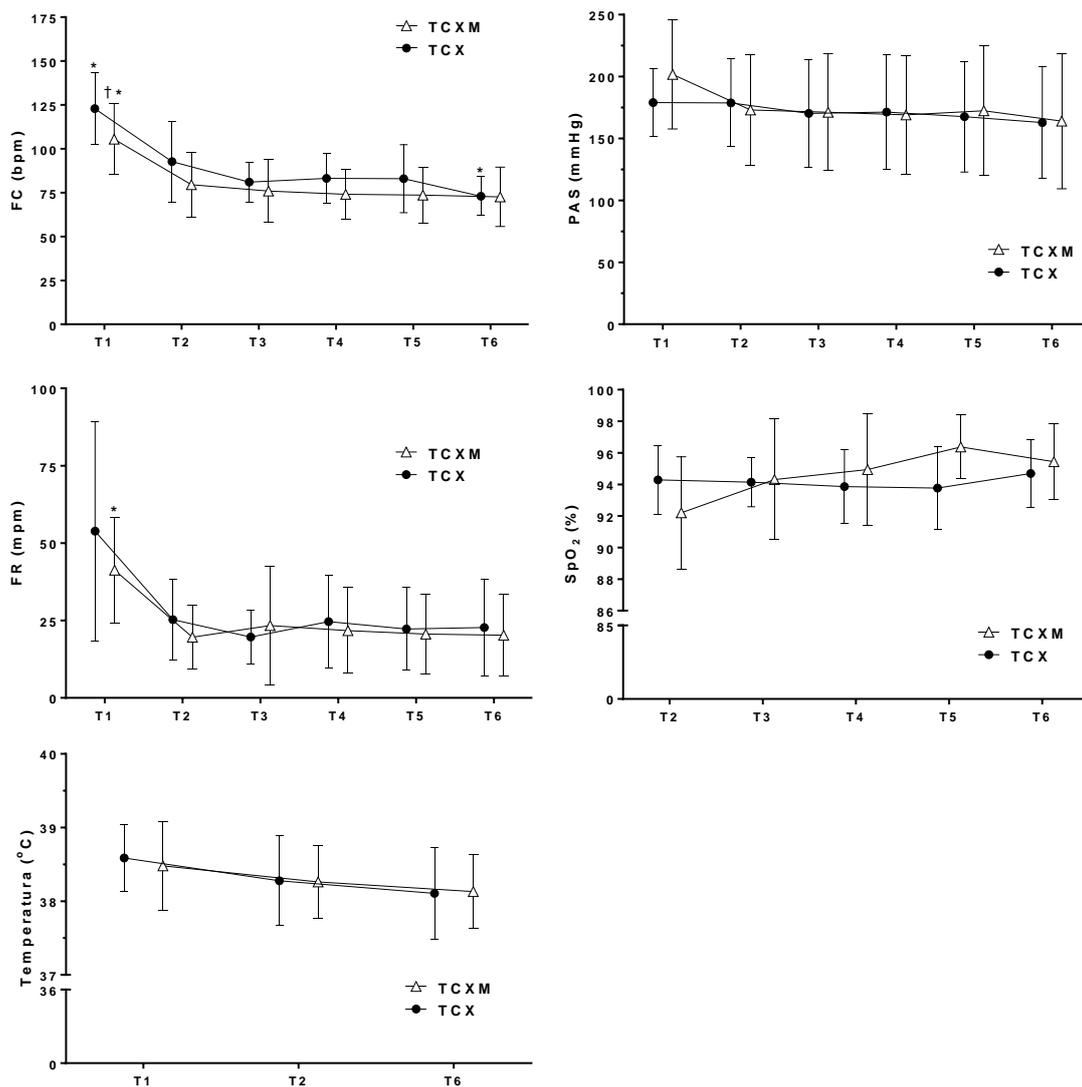


Figura 3: Representação gráfica dos valores médios (\pm DP) das variáveis cardiorrespiratórias (frequência cardíaca: FC; pressão arterial sistólica: PAS; frequência respiratória: FR; saturação periférica de oxigênio na hemoglobina: SpO₂) e temperatura retal em 30 cães submetidos à cirurgia de orquiectomia. Os animais receberam a combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (grupo TCX; n=14) ou tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina associada à metadona (grupo TCXM; n=16).

A duração do procedimento cirúrgico foi significativamente maior no TCX em relação ao TCXM ($P = 0,04$). No entanto, não houve diferença significativa no tempo até o primeiro movimento de cabeça ou membros ($P = 0,96$), tempo até a posição esternal ($P = 0,86$) e tempo até a posição quadrupedal ($P = 0,48$) (Tabela 8).

Tabela 8: Duração da cirurgia de orquiectomia e tempos de recuperação anestésica (tempos até o primeiro movimento de cabeça ou membros, posição esternal e posição quadrupedal após o término da cirurgia). Os animais receberam a combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (grupo TCX; n=14) ou tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina associada à metadona (grupo TCXM; n=16). Todos os dados são apresentados em minutos, como valores médios \pm DP.

	TCX	TCXM
Duração da cirurgia de orquiectomia	19 \pm 8 [†]	15 \pm 3
Primeiro movimento	20 \pm 12	20 \pm 16
Posição esternal	39 \pm 14	40 \pm 21
Posição quadrupedal	71 \pm 21	65 \pm 25

[†]: diferença significativa em relação a TCXM

No período de recuperação anestésica, o comportamento dissociativo de maior ocorrência em ambos os grupos foi o de balançar a cabeça de um lado para outro, sendo apresentado em oito animais (57%) no grupo TCX e em 11 animais (69%) no grupo TCXM. A mímica de lambedura foi o segundo comportamento mais frequente no grupo TCX, ocorrendo em seis animais (43%). Já no grupo TCXM, ocorreu em dois animais (13%). A hiperreflexia e sensibilidade ao toque, ocorreu em cinco animais (36%) do grupo TCX e foi o segundo comportamento mais frequente do grupo TCXM, ocorrendo em quatro animais (25%). Nenhum animal do grupo TCXM apresentou o movimento de “pedalar” dos membros torácicos e/ou pélvicos e vocalização, contrastando com um animal (7%) e dois animais (14%) do grupo TCX que apresentaram esses comportamentos, respectivamente. Dois animais (14%) do grupo TCX apresentaram hipertonia muscular de membros torácicos e/ou pélvicos e no grupo TCXM um animal apresentou esse comportamento (6%) (Tabela 9). No período de recuperação anestésica, um cão que recebeu o tratamento TCX manifestou recuperação anestésica violenta, apresentando ataxia, hiperreflexia, vocalização e aumento da atividade motora. Adicionalmente, um animal do grupo TCXM apresentou sinais clínicos característicos de dor no período pós-operatório, observados após a recuperação anestésica (relutou em se mover, reação à palpação da ferida cirúrgica) recebendo resgate analgésico com tramadol 3,0 mg/kg IM (Cloridrato de Tramadol, Teuto; Brasil).

Tabela 9: Número de animais que apresentaram comportamentos específicos da anestesia dissociativa durante o período de recuperação anestésica. Os animais receberam a combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (grupo TCX; n=14) ou tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina associada à metadona (grupo TCXM; n=16).

Comportamentos	TCX (n=14)	TCXM (n=16)
Movimento de “pedalar” dos membros	1 (7%)	0
Balançar a cabeça de um lado para outro	8 (57%)	11 (69%)
Hipertonía muscular dos membros	2 (14%)	1 (6%)
Vocalização	2 (14%)	0
Mímica de lambadura	6 (43%)	2 (13%)
Sialorreia	1 (7%)	1 (6%)
Hiperreflexia/ sensibilidade ao toque	5 (36%)	4 (25%)

DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro a determinar a DE50 da combinação anestésica TCX e a relatar a associação de opioide a esse protocolo anestésico em cães. A DE50 dos tratamentos TCX e TCXM para prevenir o movimento de cães frente ao estímulo nociceptivo de incisão pré-escrotal da pele e tecido subcutâneo foi $0,024 \pm 0,004$ mL/kg e $0,022 \pm 0,005$ mL/kg, respectivamente. As doses encontradas têm aplicabilidade na rotina anestésica e são importantes para guiar boas práticas em relação ao emprego desses protocolos em cães. Ambos os tratamentos se mostraram viáveis quando o objetivo é rápida imobilização e pronunciada sedação, sendo uma alternativa para contenção química nessa espécie. No entanto, a DE50 encontrada em ambos os grupos não viabiliza a cirurgia de orquiectomia uma vez que foi determinada a partir da observação da resposta ao estímulo somático (incisão de pele e tecido subcutâneo) e não visceral (manipulação testicular). A maioria dos cães (87%), de ambos os tratamentos, só permitiu concluir a cirurgia quando foram realizadas complementações com TCX e anestesia local com lidocaína.

As DE50 encontradas no presente estudo, em mL/kg, correspondem às seguintes doses em mg/kg: grupo TCX: 2,4 mg/kg de tiletamina-zolazepam; 1,92 mg/kg de cetamina; e 0,48 mg/kg de xilazina; TCXM: 2,2 mg/kg de tiletamina-zolazepam; 1,76 mg/kg de cetamina; e 0,44 mg/kg de xilazina. As doses de tiletamina-zolazepam e cetamina encontradas estão abaixo do intervalo de doses recomendadas para a imobilização química de cães, quando administradas pela via IM (BERRY, 2015). Entretanto, as DE50 desses protocolos mostraram-se eficazes quando o objetivo é rápida imobilização. Esses resultados sugerem que o aumento da fração dissociativa, que se obtém adicionando-se cetamina à mistura tiletamina-zolazepam, contribui para a diminuição do requerimento de uma maior dose de tiletamina-zolazepam para promover contenção química em cães.

A hipótese do estudo foi rejeitada, uma vez que não houve diferença significativa entre os grupos em relação a DE50 do TCX. Esses resultados contrastam com estudos anteriores que sugerem haver sinergismo ou adição quando agonistas alfa-2 adrenérgicos são administrados concomitantemente com opioides em cães, camundongos e ratos (SALMENPERÄ et al. 1994; CHABOT-DORÉ et al. 2015). Apesar de no presente estudo não ter sido evidenciada diferença significativa entre os grupos na DE50, outros fatores devem ser considerados antes de se afirmar que a associação da metadona não traz benefícios. Os animais que receberam o tratamento TCX necessitaram de um número de

complementações e dose total de TCX significativamente maiores para concluir a cirurgia em comparação ao TCXM. Adicionalmente, 4/16 animais (25%) do grupo TCXM permitiram alguma manipulação visceral e só receberam complementação anestésica após a conclusão da ligadura do primeiro testículo. Já no grupo TCX, somente 2/14 animais (14%) permitiram tal manipulação após a dose inicial do tratamento. É possível que o menor número de complementações no grupo TCXM possa ser justificado pela associação da metadona que pode ter contribuído para a analgesia cirúrgica. A xilazina, presente no protocolo TCX, pode ser responsável tanto pela sedação quanto pela analgesia visceral (MOYE et al., 1973). No entanto, o efeito analgésico da xilazina perdura de 15 a 30 minutos (GARCIA-VILAR et al., 1981; KNIGHT, 1989), sendo interessante a adição de um analgésico potente e eficaz, com maior período de ação, como a metadona (KUKANICH; WIESE, 2015). Finalmente, outro ponto a ser considerado é que no presente estudo a dor pós-operatória não foi avaliada. Tendo em vista a duração do efeito analgésico de 3 a 4 horas proporcionado pela administração da metadona em cães (KUKANICH; BORUM, 2008a), o benefício de se associar a metadona ao TCX poderia se estender no período pós-operatório, proporcionando maior conforto aos cães após orquiectomia. Essa afirmação é corroborada por um estudo anterior realizado em cães, no qual a associação de 2 mg/kg de tramadol à anestesia com tiletamina-zolazepam (8 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) resultou em analgesia mais prolongada quando comparada a outro grupo sem a associação do tramadol (DE-ZHANG et al., 2014).

Ambas as combinações anestésicas, TCX e TCXM, quando administradas em cães, demonstraram ter curto período de latência caracterizados por decúbito esternal em média de três a quatro minutos e decúbito lateral em média de cinco a seis minutos. Em um estudo anterior, cães que receberam pela via IM a associação de tiletamina-zolazepam (8 mg/kg) à xilazina (0,5 mg/kg) apresentaram decúbito lateral em até cinco minutos (DE-ZHANG et al. 2014). Comparado ao estudo anterior, apesar da dose de tiletamina-zolazepam empregada no grupo TCX do presente estudo ter sido muito inferior (2,2 mg/kg *versus* 8 mg/kg), foi igualmente eficaz em causar rápida imobilização química, provavelmente pelo fato de ter associado a cetamina ao protocolo. Resultados similares foram relatados em gatos os quais levaram, em média, quatro minutos para adotarem a posição de decúbito lateral após a aplicação do protocolo anestésico TCX pela via IM, na dose de 0,015 mL/kg (KO et al., 1993b). Esses resultados são atribuídos à rápida latência dos anestésicos dissociativos, que por serem altamente lipofílicos, ocorre rápida passagem desses fármacos através da via hematoencefálica, promovendo concentrações

efetivas dos anestésicos no cérebro (BERRY, 2015; STOELTING, 1999). Adicionalmente, podem ser atribuídos à xilazina, que em cães, é rapidamente absorvida pela via intramuscular (GARCIA-VILAR et al., 1981).

Após a administração do tratamento, os cães de ambos os grupos atingiram, em média, escores de sedação de 17 pontos, do total de 21 pontos, que representam a sedação máxima pela escala de Grint et al. (2009). A maioria dos cães demonstrou incapacidade de se levantar, com ausente ou diminuído reflexo palpebral, globo ocular rotacionado, perda total ou parcial do tônus mandibular e aparência geral caracterizada por estupor. Quando se combina os efeitos dos agonistas α_2 adrenérgicos (xilazina) com benzodiazepínicos (zolazepam) e fenciclidinas (cetamina e tiletamina), uma balanceada depressão do SNC é alcançada (LESCANO, 2014). Os agonistas α_2 adrenérgicos produzem efeitos sedativos através da inibição da noradrenalina; os benzodiazepínicos, efeitos sedativos, ansiolíticos e de indução do sono, em função dos efeitos inibitórios gabaérgicos no SNC; as fenciclidinas potencializam os efeitos inibitórios do ácido gama-aminobutírico (GABA) e adicionalmente inibem receptores NMDA (LÜLLMANN et al, 2010). A administração do tratamento TCX isoladamente, nas doses utilizadas nesse estudo, proporcionou elevados escores de sedação, no limite superior da escala. Esse fato impede que a escala usada no estudo detecte qualquer contribuição adicional proporcionada por outros adjuvantes como a metadona.

No presente estudo, foi realizada anestesia local com lidocaína associada à complementação de TCX. A técnica de anestesia local empregada apresenta baixo custo, fácil execução e mínimos riscos de efeitos adversos (LEVY et al., 2008). Porém, a associação da lidocaína pode ser considerada um fator de confusão já que pode ter contribuído para que os cães permitissem a conclusão do procedimento cirúrgico. É possível que o número de complementações e a dose total de TCX para a realização de orquiectomia fosse maior caso a lidocaína não fosse usada. Fausak et al. (2018) avaliaram a evidência clínica do efeito adjuvante analgésico do bloqueio intratesticular em caninos submetidos a cirurgia de orquiectomia, baseada em estudos clínicos randomizados. Constataram que, apesar de baixa evidencia clínica, a maior contribuição para a analgesia pós-operatória para a orquiectomia de cães parece ser o analgésico usado na MPA. Os resultados desse estudo anterior sugerem que o bloqueio intratesticular é interessante para a cirurgia de orquiectomia, principalmente quando potentes analgésicos, como os opioides agonistas μ , não são administrados (FAUSAK et al., 2018).

A reconstituição do protocolo anestésico TCX foi fundamentada a partir de estudos anteriores, de forma que a solução final apresentasse 50 mg/mL de tiletamina, 50 mg/mL de zolazepam, 80 mg/mL de cetamina e 20 mg/mL de xilazina (KO et al., 1993b; LEWANDOWSKI et al., 2002; WILLIANS et al., 2002; CISTOLA et al., 2004; CHEN; YEOH, 2005). A recomendação do fabricante é que o liofilizado de tiletamina-zolazepam, após reconstituído com 5 mL de água para injeção, seja descartado em quatro dias, quando mantido em temperatura ambiente e em 14 dias quando mantido sob refrigeração. No estudo de KO et al. (1993b), a combinação de TCX apresentou consistente efeito anestésico após um período de 105 dias mantida sob temperatura ambiente. No presente estudo, a solução, após reconstituição, foi mantida por um período máximo de sete dias sob refrigeração, sendo examinada em todas as ocasiões, em relação à formação de precipitados. Adicionalmente, não houve diferença significativa entre os grupos no tempo desde a diluição até a utilização da solução, o que permite sugerir que, se houve eventual perda de potência de algum dos constituintes da solução, esse efeito foi o mesmo para os dois grupos. Estudos são necessários para avaliar se a mistura de fármacos na solução TCX e TCXM pode resultar em eventual diminuição da potência individual dos anestésicos.

No momento T2, houve redução significativa da FC em ambos os tratamentos, em relação aos valores basais. Embora a cetamina e a tiletamina tenham efeitos farmacológicos simpaticomiméticos os quais resultam em aumento da FC (HASKINS et al., 1985) e possível atividade antagonista em receptores muscarínicos (HIROTA; LAMBERT, 1996), a redução da FC nesse estudo pode ser explicada pela administração de xilazina que reduz a liberação pré-sináptica de noradrenalina, favorecendo a atividade do sistema nervoso parassimpático a nível central, e por meio de reflexos dos barorreceptores carotídeos, produz bradicardia frente ao aumento da pressão arterial, decorrente do aumento da RVS (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005; RANKIN, 2015). Independentemente de a bradicardia ter sido menos pronunciada devido a administração concomitante de anestésicos dissociativos (CHANGMIN et al., 2010), as observações a respeito da FC no presente estudo corroboram com o estudo em cães de Chen e Yeoh (2005), no qual, os efeitos simpaticomiméticos dos anestésicos dissociativos parecem ter sido antagonizados pela bradicardia causada pela xilazina.

Semelhante a outros opioides, a bradicardia causada pela administração da metadona pode ser atribuída ao aumento do tônus vagal que ocorre a nível central (HELLEBREKERS et al., 1989). A metadona, quando administrada isoladamente em

cães, promoveu bradicardia dose dependente (MAIANTE et al., 2008; MANEGHETI et al., 2014) e as alterações hemodinâmicas decorrentes da sua administração foram mais pronunciadas quando administrada concomitantemente com o isoflurano (GAROFALO et al., 2012a). Por outro lado, a administração IM em cães da associação da metadona (0,5 mg/kg) à xilazina (0,5 mg/kg) resultou em valores de FC e incidência de bradicardia similares à xilazina isoladamente (1 mg/kg) (MONTEIRO et al., 2008). Os resultados do presente estudo se assemelham aos relatados nesse estudo anterior uma vez que a dose de 0,3 mg/kg de metadona, quando associada ao protocolo TCX, não promoveu menor frequência cardíaca quando comparada ao grupo TCX.

O presente estudo é o primeiro a relatar os efeitos do protocolo TCX sobre a PA em cães. Os valores médios de PAS apresentaram-se elevados em relação aos valores fisiológicos no basal, em ambos os grupos (ACIERNO et al. 2018). Levando em consideração que as mensurações de PAS foram realizadas conforme recomendado na literatura disponível (BROWN et al. 2007) e que todos os cães selecionados para o estudo estavam clinicamente saudáveis, é provável que as altas médias de PAS no momento basal possam ser justificadas pelo estresse da manipulação física e pela mudança de rotina, os quais podem acarretar aumento de catecolaminas endógenas (BEERDA et al., 1997) e consequente aumento da PA. Essa hipótese é reforçada pelo fato de que os animais não passaram por período de aclimação.

No presente estudo, o estímulo cirúrgico não resultou em aumento da PAS, considerando que não houve diferença significativa dos momentos T3 ao T6, em ambos os grupos, em relação a T2. Após a administração do tratamento e no decorrer da cirurgia, as médias de PAS mantiveram-se elevadas em ambos os grupos, o que provavelmente ocorreu em função dos efeitos simpaticomiméticos da tiletamina e cetamina, mediados pelo sistema nervoso central, que promovem aumento da PA (HASKINS et al., 1985). Adicionalmente, os agonistas α_2 adrenérgicos provocam aumento RVS, resultando em elevação da PA (ALVAIDES et. al., 2008; RANKIN, 2015).

Embora a administração de xilazina IM esteja relacionada com o aumento da RVS, a fase hipertensiva que ocorre após a administração de xilazina IV (1,0 mg/kg) pode não ser observada (KLIDE et al., 1975; HASKINS et al., 1986). No presente estudo, menores doses de xilazina IM foram administradas nos cães (0,4 – 1,0 mg/kg). Em um estudo prévio, a PAS não aumentou significativamente após a administração de xilazina na dose de 1,0 mg/kg IM (MONTEIRO 2008). No entanto, efeitos hemodinâmicos dos agonistas α_2 adrenérgicos estão relacionados a dose de administração e doses mais altas

administradas IM (2,0 mg/kg) provavelmente acarretam estimulação mais pronunciada de adrenoreceptores periféricos e conseqüentemente maior vasoconstrição (ILBACK; STALHANDSKE, 2003).

Em ambos os grupos, os valores médios de PAS caracterizaram hipertensão, com moderado risco de injúria a órgãos alvo (160 – 179 mm Hg) e hipertensão severa, com alto risco de injúria a órgãos alvo (≥ 180 mm Hg). No entanto, deve-se levar em consideração que, na maioria dos casos, os danos a órgãos alvo decorrem em função da exposição por longos períodos de tempo à hipertensão sistêmica (ACIERNO et al., 2018).

No presente trabalho, nenhum animal apresentou apneia. Porém, a frequência respiratória reduziu em ambos os grupos após a aplicação do tratamento. Nos grupos TCX e TCXM, os animais apresentaram reduções da FR de 40% e 62%, respectivamente, no momento T2 em relação ao basal. Embora não tenha reduzido significativamente no grupo TCX, configurou uma redução importante, tendo em vista que no momento T2, esta foi reduzida praticamente pela metade quando comparada ao basal. No estudo de Chen e Yeoh (2005), foi observado redução significativa da frequência respiratória em cães que receberam o protocolo anestésico TCX, corroborando com o nosso estudo. Adicionalmente, observaram significativa redução da frequência respiratória em cães que receberam TCX, em relação aos que receberam o protocolo tiletamina-zolazepam isoladamente, apesar das doses de tiletamina-zolazepam serem maiores quando administradas isoladamente (5,0 mg/kg) do que quando administradas em combinação com a cetamina e xilazina (1,0 mg/kg). Esses resultados sugerem que, de fato, a xilazina e/ou cetamina, contribuíram para essa redução. Cães que receberam a combinação de TCX tiveram redução em torno de 50% da FR dois minutos após a administração do tratamento, enquanto cães do grupo tiletamina-zolazepam mantiveram a frequência inalterada em relação ao basal no mesmo momento (CHEN; YEOH, 2005).

A redução na FR, isoladamente, não caracteriza depressão respiratória. Porém, além da diminuição dos valores de FR, houveram valores de SpO₂ inferiores a 93% na maioria dos animais (60%) do presente estudo, o que sugere que a administração do tratamento causou depressão respiratória e hipoventilação. Preconizou-se a suplementação com oxigênio quando os valores de SpO₂ atingiram valores inferiores a 93%, valor esse associado a PaO₂ de aproximadamente 70 mmHg em cães (CAMBIER et al., 2004).

Sugere-se que todos os fármacos presentes na combinação TCX tenham contribuído de alguma maneira para a depressão respiratória dos cães. Estudos prévios

relatam que a administração de tiletamina-zolazepam (3 mg/kg IM, 5 mg/kg IV e 10 mg/kg IM) promoveu diminuição da PaO₂ e elevação da PaCO₂ em cães (CULLEN; REYNOLDSON, 1997; SAVVAS et al., 2005). Essas mudanças ocorrem nos primeiros 5-10 minutos e demonstraram ser transitórias, causando mínimas alterações no status acidobásico (SAVVAS et al., 2005). O uso de doses clínicas de xilazina em cães reduz a frequência respiratória e quando doses mais altas são administradas (1,0 mg/kg), ocorre diminuição do aporte de O₂ para os tecidos e diminuição da ventilação minuto (HASKINS et al., 1986). A cetamina administrada isoladamente (40 mg/kg IM) não causou depressão respiratória importante em cães (SOLIMAN et al., 1975). Contudo, pode ocorrer depressão respiratória significativa quando administrada com outros fármacos depressores do SNC (BERRY, 2015). Portanto, a partir dessas observações, a suplementação de O₂ a 100% por meio de máscara para os pacientes pode ser considerada vantajosa, devido à potencial depressão respiratória que o protocolo anestésico TCX pode promover.

Embora não estatisticamente significativo, um maior número de animais do grupo TCXM (75%) precisou de suplementação de O₂ em comparação ao grupo TCX (43%). Os opioides causam depressão respiratória dose dependente e, no geral, doses clinicamente relevantes produzem mínimos efeitos na maioria das espécies veterinárias (GRIMM et al., 2005; KUKANICH; WIESE, 2015). Entretanto, a administração concomitante de opioides com outros anestésicos pode ocasionar a um quadro de depressão respiratória, o que não constitui uma contraindicação para o seu uso, desde que o monitoramento do paciente seja apropriado (KUKANICH; WIESE, 2015). Cabe ressaltar também que, embora os animais SRD representem os mais frequentes em ambos os grupos, o grupo TCXM apresentou um maior número de cães braquicefálicos (37%) quando comparado ao grupo TCX (7%). Animais braquicefálicos comumente apresentam irregularidades anatômicas como alongamento do palato mole, hipoplasia de traquéia, narinas estenosadas e podem apresentar calapso de traquéia, anormalidades que impedem o fluxo de ar por entre as vias aéreas superiores (MONNET, 1993; NELSON; COUTO, 2001). Sugere-se que esse dado possa ter contribuído para que um maior número de animais do grupo TCX necessitasse de suplementação de O₂.

No presente estudo, não foi realizada avaliação hemogasométrica com o propósito de obter acurado status de ventilação e oxigenação dos animais. O oxímetro de pulso (SpO₂) é considerado um parâmetro substituto para saturação de oxigênio na hemoglobina (SaO₂), que é um indicador clínico para a PaO₂, já que os valores pulmonares

que determinam a PaO₂ também determinam a SaO₂ (HASKINS, 2015). No entanto, embora em condições clínicas, as leituras do oxímetro de pulso possam ser acuradas (BARTON et al., 1997), elas podem ser erroneamente baixas e inexatas por padrões menores de fluxo pulsátil, diferenças na dispersão da absorção de luz no tecido e artefato de movimento (TREMPER; BARKER, 1989; HASKINS 2015). No presente estudo, com a suplementação de O₂ por máscara facial, os valores de SpO₂ tenderam a aumentar em direção a valores normais, corrigindo a hipoxemia, o que sugere que os valores baixos de SpO₂ eram acurados. Não obstante, a suspeita de hipoxemia, deve ser confirmada com a gasometria arterial quando necessário (HASKINS, 2015).

No período de recuperação anestésica, os tempos do fim da cirurgia, até os decúbitos esternal e quadrupedal, foram em média 40 minutos e 70 minutos, respectivamente, independentemente do tratamento recebido. Os resultados diferem dos encontrados por Chen e Yeoh (2005), nos quais os cães que receberam o protocolo anestésico TCX IV levaram em média 23 minutos e 30 minutos, para adotarem os decúbitos esternal e quadrupedal, respectivamente, após a aplicação do protocolo TCX. Os maiores tempos no nosso estudo são justificados pelos animais terem recebido uma maior dose/volume total de TCX, o que aumenta a dose correspondente de cada anestésico presente na combinação, aumentando o tempo de recuperação (CISTOLA et al., 2004; PALMONES et al., 2009). É importante salientar que no estudo de Chen e Yeoh (2005), os cães que receberam o TCX adotaram os decúbitos esternal e quadrupedal em menor período de tempo do que aqueles que receberam o protocolo tiletamina-zolazepam, sugerindo que a xilazina não aumenta o tempo de recuperação anestésica quando associada ao protocolo.

Todos os animais do presente estudo apresentaram pelo menos um comportamento característico da recuperação da anestesia dissociativa (LIN, 2007; WHITE et al., 1982). O comportamento de maior ocorrência em ambos os grupos foi o de balançar a cabeça de um lado para outro (64%), seguido da hiperreflexia/ sensibilidade ao toque (30%) e mímica de lambedura (27%). Cães que recebem a combinação de tiletamina-zolazepam podem apresentar efeitos adversos evidentes dos anestésicos dissociativos durante a recuperação anestésica, devido a meia vida da tiletamina (1,3 hora) em cães ser maior do que a meia vida do zolazepam (1 hora) e, quanto maior a dose, maior a probabilidade de uma recuperação anestésica tumultuada (LIN et al., 1992 ; TRACY et al. 1988).

No período de recuperação, houve um cão (TCX) que manifestou recuperação anestésica violenta, apresentou ataxia, hiperreflexia, vocalização e aumento da atividade motora. Em seres humanos, tais sinais caracterizam o *delirium* de emergência, o qual pode ocorrer por interpretação incorreta de estímulos auditivos e visuais, decorrente da administração de anestésicos dissociativos (WHITE et al., 1982). Esse efeito adverso na recuperação não foi prolongado e foi auto limitante. Ressalta-se que a maioria dos cães (87%) do presente estudo necessitaram de no mínimo uma complementação da combinação anestésica TCX. O mesmo animal que apresentou a recuperação tumultuada recebeu a maior dose total do estudo (inicial: 0,030 mL/kg + duas complementações de 0,010 mL/kg), recebendo como dose correspondente de tiletamina-zolazepam e cetamina, 5,0 mg/kg e 4,0 mg/kg respectivamente. Apesar das doses correspondentes dos anestésicos estarem dentro do intervalo recomendado para a anestesia de cães, 5,0 a 10,0 mg/kg IV e 3,0 a 6,0 mg/kg IM de cetamina e tiletamina-zolazepam respectivamente (BERRY, 2015), a combinação delas pode ter proporcionado o quadro tumultuado observado na recuperação anestésica. Além de que, uma segunda aplicação do mesmo fármaco, encontra os compartimentos corporais “pré-saturados”, o que torna difícil prever a intensidade do efeito (LÜLLMANN et al, 2010).

Por se tratar de um estudo clínico prospectivo e envolver variáveis subjetivas, tentou-se a padronização de alguns fatores de confusão. Os grupos foram homogêneos quanto à idade. Apesar da diferença significativa de peso dos animais nos grupos TCX e TCXM, sugere-se que esse dado não tenha influenciado os resultados obtidos. Em todas as ocasiões, os mesmos médicos veterinários foram responsáveis por realizar as cirurgias, verificar a adequação anestésica, avaliar os escores de sedação e os comportamentos na recuperação anestésica. Adicionalmente, todos os responsáveis desconheciam o tratamento administrado em cada animal.

O presente estudo apresenta limitações. A inexistência de dados hemogasométricos impede a avaliação precisa dos efeitos do TCX e TCXM sobre gases sanguíneos. A utilização da lidocaína em momentos distintos durante a cirurgia, baseado na resposta após a administração da primeira dose de TCX, representa um fator de confusão. A utilização do doppler para mensuração da PAS teve a acurácia reduzida em cães hipertensos (GAROFALO et al., 2012b). A utilização de pressão arterial invasiva representaria maior acurácia e traria contribuição adicional por fornecer valores de pressão arterial média e diastólica. Finalmente, o presente estudo foi delineado para determinar a DE50 do TCX frente à incisão cirúrgica da pele e tecido subcutâneo. A

avaliação da resposta ao estímulo visceral foi um objetivo secundário que ficou limitado pelas variáveis de confusão (complementações de TCX e administração de anestesia local).

CONCLUSÃO

- A DE50 das combinações anestésicas TCX e TCXM para prevenir o movimento de cães frente ao estímulo nociceptivo de incisão pré-escrotal da pele e tecido subcutâneo é $0,024 \pm 0,004$ mL/kg e $0,022 \pm 0,005$ mL/kg, respectivamente. Os protocolos demonstram ser alternativa para rápida contenção química quando administrados em doses próximas à DE50.

- As combinações anestésicas TCX e TCXM isoladamente não são adequadas para realização de orquiectomia em cães tendo em vista à necessidade de associação de anestésico local.

- A associação de 0,3 mg/kg de metadona ao TCX não reduz a DE50 do TCX em cães, mas reduz o número de complementações e dose total necessária para concluir a cirurgia de orquiectomia.

- As combinações anestésicas TCX e TCXM promovem hipertensão, diminuição da frequência cardíaca, frequência respiratória e SpO₂. Devido os protocolos terem potencial de causar depressão respiratória, a suplementação de O₂ a 100% por meio de máscara é vantajosa.

- Todos os cães apresentam comportamentos adversos evidentes dos anestésicos dissociativos no período de recuperação anestésica, independente da combinação anestésica que recebem (TCX ou TCXM), o que sugere que a associação de 0,3 mg/kg de metadona não tem influência na qualidade da recuperação anestésica dos pacientes que recebem TCX.

REFERÊNCIAS

ACIERNO, M.J. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.32, p. 1803-1822, 2018.

ALVAIDES, R. K. et al. Sedative and cardiorespiratory effects of acepromazine or atropine given before dexmedetomidine in dogs. **Veterinary Record**, v. 162, p. 852-856, 2008.

ANNETTA, M.G. et al. Ketamine: new indications for an old drug. **Current Drugs Targets**, v.6, n.7, p.789-794, 2005.

ASHAY, N.A.; WASIM, S.; ANIL, T. B. Propofol requirement for insertion of I-gel versus laryngeal mask airway: A comparative dose finding study using Dixon's up-and-down method. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 31, p.324-328, 2015.

BARAKA, A.; HARRISON, T. Catecholamine levels after ketamine anesthesia in man. **Anesthesia & Analgesia**, v.52, n.2, p.198-200, 1973.

BARTON L.J. et al. Evaluation of transmittance and reflectance pulse oximetry in a canine model of hypotension and desaturation. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.6, p. 21-28, 1997.

BASCUÑANA, J.J.A. et al. Drogas de diseño: un Nuevo paciente crítico. Manejo de las intoxicaciones por drogas consumidas en macrofiestas. **Salud rural**, v.20, p.1-9, 2003.

BAUKEMA, J.; GLAZKO, A.J. Metabolic Disposition of CI-744 in Cats and Dogs. **Data on file. Parke-Davis & Co.** Ann Arbor, Michigan, 1975.

BEERDA, B. et al. Manifestations of chronic and acute stress in dogs. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 52, n. 3, p. 307–319, 1997.

BERRY, S.H. Injectable Anesthetics. In: **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia (5th ed)**. Grimm KA, Lamont LA, Tranquili WJ, Grenne SA, Robertson (eds). Wiley Blackwell, USA. p. 277-292, 2015.

BLANCQUAERT, J.P.; LEFEBVRE, R.A.; WILLEMS, J.L. Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog. **European Journal of Pharmacology**, v.128, p.143–150, 1986.

BLOOR, B. C. et al. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 263, p. 690 – 697, 1992.

BOWDLE, T.A. et al. Methadone for the induction of anesthesia: plasma histamine concentration, arterial blood pressure, and heart rate. **Anesthesia & Analgesia**, v.98, p.1692–1697, 2004.

BOYD, K.L.; DAY T.K. Evaluation of intramuscular xylazine-ketamine and Telazol-ketamine-xylazine in Adult Emus. In: **Scientific Abstract from the 1995 American**

College of Veterinary Anesthesiologists Meeting, Atlanta, American College of Veterinary Anesthesiologists. p. 179, 1995.

BRESSAN, R.A.; PILOWSKY, L.S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.25, p. 177-83, 2003.

BRESSAN, T. F. et al. Minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs administered a single intramuscular injection of racemic or S (+) - ketamine after premedication with acepromazine-morphine. **Ciência Rural**, v. 47, p. 1-7, 2016.

BROWN, S. et al. Guidelines for Identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 542 - 558, 2007.

BUDZIAK, C. et al. A importância do projeto Campanha de Castração na formação do profissional médico veterinário. **Revista Acadêmica: Ciências Agrárias e Ambientais**, v.8, n.3, p.361-370, 2010.

CAMBIER, C. et al. Haemoglobin oxygen affinity and regulating factors of the blood oxygen transport in canine and feline blood. **Research in Veterinary Science**, v. 77, p. 83-88, 2004.

CANFRÁN, S. et al. Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular administration of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, midazolam, or methadone plus midazolam. **The Veterinary Journal**, v. 210, p. 56-60, 2016.

CHABOT-DOR, E.J. et al. Analgesic synergy between opioid and α_2 -adrenoceptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 173, p. 388-402, 2015.

CHANGMIN, H. et al. Effects of xylazole alone and in combination with ketamine on the metabolic and neurohumoral responses in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 322-328, 2010.

CHEN, G.; ENSOR, C.K; BOHNER, B. The pharmacology of 2-(Ethylamino)-2-(2-Thienyl)- Cyclohexamine.HCl (CI-634). **Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics**, p.171-179, 1969.

CHEN, H.C.; YEOH, H.Y. Comparison of Tiletamine-Zolazepam and Tiletamine-Zolazepam-Ketamine-Xylazine administered intravenously in dogs. **Journal Vet Malaysia**. v.17, 2005.

CHUI, P.T.; GIN, T. A double-blinded randomized trial comparing postoperative analgesia after perioperative loading doses of methadone or morphine. **Anaesthesia and Intensive Care**, v.20, p. 46- 51, 1992.

CISTOLA, A.M.; GOLDBERGER, F.J.; LEVY, J.K.; WAAS, A.M.; ROBERTSON, S.A. Comparison of two anesthetic regimes in feral cats at a large-volume spay clinic. In: **Proceedings of the American College of Veterinary Anesthesiologists 27th Annual Meeting, Orlando**. p. 101-102, 2002.

CISTOLA, A.M. et al. Anesthetic and physiologic effects of tiletamine, zolazepam, ketamine, and xylazine combination (TKX) in feral cats undergoing surgical sterilization. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 6, n. 5, p. 297-303, 2004.

COELHO, K. et al. Minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs administered two morphine doses. **Ciência Rural**, v. 47, p. 1-4, 2017.

CRUZ, S.L.; LÓPEZ, C. Fármacos que producen dependência física y adicción. **Avance y Perspectiva/Altar**, p. 211-7, 2001.

CULLEN, L.K; REYNOLDSON, J.A. Effects of tiletamine/zolazepam pre-medication on propofol anaesthesia in dogs. **Veterinary Research**, v.140, p. 363-366, 1997.

DE-ZHANG, L. et al. A Comparison of Anesthetic and Cardiorespiratory Effects of Tiletamine-Zolazepam/Xylazine and Tiletamine-Zolazepam/Xylazine/Tramadol in Dogs. **Pakistan Veterinary Journal**, v.34, p. 63-67, 2014.

DIAZ, F.A. et al. Effects of ketamine on canine cardiovascular function. **British Journal of Anaesthesia**, v.48, n.10, p. 941-946, 1976.

DIXON, W.J. The up-and-down method for small samples. **Journal of American Association**, p. 967-978, 1965.

DOLE, V.P.; NYSWANDER, M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. **The Journal of the American Medical Association**, p.646-650, 1965.

DOMINO, E.F.; CODOFF, P.; CORSSSEN, G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.6, p. 279, 1965.

FAUSAK, E. et al. Does the Use of Intratesticular Blocks in Dogs Undergoing Orchiectomies Serve as an Effective Adjunctive Analgesic? **Veterinary Evidence**, v. 3, p. 1-10, 2018.

GARCIA-VILAR, R. et al. The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v.4, p. 87-92, 1981.

GAROFALO, N.A. et al. Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs. **The Veterinary Journal**, v. 194, p. 398-404, 2012a.

GAROFALO, N.A. et al. Agreement between direct, oscillometric and Doppler ultrasound blood pressures using three different cuff positions in anesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p. 324-334, 2012b.

GARRIDO, M.J.; TROCÓNIZ, I.F. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. **Journal of Pharmacology and Toxicology**, v.42, p. 61-66, 1999.

GÓRNIK, S.L. Hipnoanalgésicos e Neuroleptoanalgesia. In: **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Spinosa HS, Górnika SL, Bernardi MM. Guanabara Koogan. 5. ed. p. 170-179, 2011.

GOURLAY, G.K.; WILSON, P.R.; GLYNN, C.J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. **Anesthesiology**, v. 57, p.458-467, 1982.

GRIM, K.A et al. Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. **American Journal of Veterinary Research**, p.1222-1226, 2005.

GRINT, N.J.; BURFORD, J.; DUGDALE, A.H. Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs? **Journal of Small Animal Practice**, p. 62-66, 2009.

HAAS, D.A.; HARPER, D.G. Ketamine: A review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. **Anesthesia Progress**, v.39, p. 61-8, 1992.

HASKINS, S.C. Monitoring Anesthetized Patients. In: **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia (5th ed)**. Grimm KA, Lamont LA, Tranquili WJ, Grenne SA, Robertson (eds). Wiley Blackwell, USA. p. 86-109, 2015.

HASKINS, S.C.; FARVER, T.B.; PATZ, J.D. Ketamine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.46, p.1855-1860, 1985.

HASKINS, S.C.; FARVER, T.B.; PATZ, J.D. Xylazine and xilazine-ketamine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.47, p.636-641, 1986.

HELLEBREKERS, L.J. et al. Effect of methadone on plasma arginine vasopressin level and urine production in conscious dogs. **European Journal of Pharmacology**, v. 136, p. 279-286, 1987.

HELLEBREKERS, L.J.; VAN DEN BROM, W.E.; MOL, J.A. Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 248, p. 329-333, 1989.

HIROTA, K.; LAMBERT, D.G. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinic use. **British Journal of Anaesthesia**, v. 77, n.4, p. 441-444, 1996.

ILBACK, N.G.; STALHANDSKE, T. Cardiovascular effects of xylazine recorded with telemetry in the dog. **Journal of Veterinary Medicine. A Physiology, Pathology, Clinical Medicine**. v. 50. P. 479-483, 2003.

INGVAST-LARSON, C. et al. Clinical pharmacology of methadone in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 48-56, 2010.

JASPAR, N. et al. Effect of ketamine on control of breathing in cats. **Journal of Applied Physiology**, v. 55, n.3, p. 851-859, 1983.

KAMIBAYASHI, T.; MAZE, M. Clinical uses of α 2-adrenergic agonists. **Anesthesiology**, v.93, p. 1345-1349, 2000.

KLIDE, A.M.; CALDERWOOD, H.W.; SOMA, L.R. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.36, p. 931-935, 1975.

KNIGHT, A.P. Xylazine. **Journal of American Veterinary Medical Association**. P. 454-455, 1980.

KO, J.C.H. et al. A new drug combination for use in porcine cesarian sections. **Veterinary Medicine**, p. 466- 472, 1993a.

KO, J.C.H. et al. An alternative drug combination for use in declawing and castrating cats. **Veterinary Medicine**, p. 1061-1065, 1993b.

KO, J.C.H. et al. Comparison of Telazol, Telazol-ketamine, Telazol-xylazine, and Telazol-ketamine-xylazine as chemical restraint and anesthetic induction combination in swine. **Laboratory animal science**, v. 43, n. 5, p. 476-480, 1993c.

KO, J.C.H. et al. Using Telazol-ketamine-xylazine anesthesia for castration of cryptorchid pigs. **Veterinary Medicine**, p. 999-1002, 1994.

KOBILKA, B. K. et al. Cloning, Sequencing, and Expression of the Gene Coding for the Human Platelet α 2-Adrenergic Receptor. **Science**, v. 238, p. 650-656, 1987.

KUKANICH, B.; BORUM, S.L. Effects of ketoconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine in healthy Greyhounds. **American Journal of Veterinary Research** v.69, p.664–669, 2008a.

KUKANICH, B.; BORUM, S.L. The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, p. 242–248, 2008b.

KUKANICH, B.; LASCELLES, B.D.X.; PAPICH, M.G. Pharmacokinetics of morphine and plasma concentrations of morphine-6-glucuronide following morphine administration to dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.28, p.371–376, 2005a.

KUKANICH, B.; LASCELLES, B.D.X.; PAPICH, M.G. Use of a von Frey device for evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine after intravenous administration as an infusion or multiple doses in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.66, p.1968–1974, 2005b.

KUKANICH, B.; WIESE, A.J. Opioids. In: **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia (5th ed)**. Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Grenne SA, Robertson (eds). Wiley Blackwell, USA. p. 200-215, 2015.

LEE, M. G. et al. The clinical effective dose of alfentanil for suppressing cough during emergence from desflurane anesthesia. **The Korean Society of Anesthesiologists**, v. 61, n.4, p. 292-296, 2011.

LEMKE, K.A. Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals. **The Canadian Veterinary Journal**. v.45, 475-480, 2004.

LEMKE, K. A. Anticholinergics and Sedatives. In: **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia (4th ed)**. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm, KA. (eds). Wiley Blackwell, USA. p. 203 – 239, 2007.

LESCANO, J. et al. Chemical immobilization of captive Cougars *Puma concolor* (*Linnaeus*, 1771) (*Carnivora: Felidae*) using a combination of tiletamine-zolazepam, ketamine and xylazine. **Journal of Threatened Taxa**, v.6, n. 14, p. 6659-6667, 2014.

LEVY, J.K. et al. Comparison of intratesticular injection of zinc gluconate versus surgical castration to sterilize male dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, p. 140-143, 2008.

LEWANDOWSKI, A.H.; BONAR, C.J.; EVANS, S.E. Tiletamine-zolazepam, ketamine and xylazine anesthesia of captive cheetah (*Acinonyx jubatus*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v.33, p. 332-336, 2002.

LIN, C.L. Dissociative Anesthetics. In: **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia (4th ed)**. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm, KA. (eds). Wiley Blackwell, USA. p. 306, 2007.

LIN, H.C. et al. Comparison of tiletamine-zolazepam-ketamine and tiletamine-zolazepam-ketamine-xylazine anaesthesia in sheep. **Australian Veterinary Journal**, v. 71, n. 8, p. 239-242, 1994.

LIN, H.C. et al. Telazol- a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 16, p. 383-418, 1992.

LÜLLMANN, H.; KLAUS, K.; HEIN, L. **Fármacos que atuam no SNC. FARMACOLOGIA Texto e Atlas**. Tradução de Augusto Langeloh. 6º. ed. [S.l.]: Editora Artmed Ltda, p. 200-208, 2010.

MAIANTE, A.A. et al. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. **Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.32, p. 317–328, 2008.

MANEGHETI, T.M. et al. Electrocardiographic evaluation of the degree of sedation and the isolated use of methadone in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, p. 97–104, 2014.

MAZE, M.; TRANQUILLI, W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. **Anesthesiology**, v. 74, p. 581 – 605, 1991.

MONNET, E. Brachycephalic Airway Syndrome. In: **SLATTER, D. Textbook of Small Animal Surgery (3th ed)**. Philadelphia, p. 808-813, 1993.

MONTEIRO, E.R. et al. Effects of acepromazine–morphine and acepromazine–methadone premedication on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, p. 27–34, 2016.

MONTEIRO, E.R. et al. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, p. 519–527, 2008.

MOYE, R.L.; PAILET, A.; SMITH, M.W. Clinical use of xylazine in dogs and cats. **Veterinary medicine, small animal clinician**. v.68, p. 236-241, 1973.

MONTEITH, K.L. et al. Immobilization of White-Tailed Deer with Telazol, Ketamine and Xylazine, and Evaluation of Antagonists. **The Journal of Wildlife Management**, v.76, n. 7, p.1412-1419, 2012.

MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 3, p. 117-127, 2005.

- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Distúrbios da Laringe. In: **NELSON, R. W. & COUTO, C. G. Medicina Interna de Pequenos Animais** (2th ed). Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.192-195, 2001.
- PALMONES, P.J.B.; ABALOS, J.H.A.; MANIGBAS, E.P. Effects of Using Tiletamine-Zolazepam With or Without Ketamine and/or Xylazine for Anesthesia in Cats. **Philippine Journal of Veterinary Medicine**, v. 46, p.53-60, 2009.
- PARIS, A.; TONNER, P. H. Dexmedetomidine in Anaesthesia. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 18, p. 412–418, 2005.
- PARK, H.Y. et al. The clinical effective dose of rocuronium for lightwand tracheal intubation after induction with alfentanil, propofol, and low concentrations of sevoflurane. **The Korean Society of Anesthesiologists**, v. 59, n. 2 p. 82-86, 2010.
- PARK, K.M. et al. Effects of intravenous ketamine, alfentanil or placebo on pain pin prick by hyperalgesia and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. **Pain**, v.63, n. 2, p.163-72, 1995.
- PAUL, M.; FISHER, D.M. Are estimates of MAC reliable? **Anesthesiology**, v. 95, p. 1362–1370, 2001.
- PERSSON, J. et al. The analgesic effect of recemic ketamine in patients with chronic ischemic pain due to lower extremity arteriosclerosis obliterans. **Acta Anaesthesiol Scandinavica**, v.42, p.750-8, 1998.
- RANKIN, D.C. Sedative and Tranquilizers. In: **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia (5th ed)**. Grimm KA, Lamont LA, Tranquili WJ, Grenne SA, Robertson (eds). Wiley Blackwell, USA. p. 196-206, 2015.
- RAUŠER, P. et al. Changes of Vital Parameters after Administration of Butorphanol during Tiletaminezolazepam-ketamine-xylazine Anaesthesia for Joint Surgery in Miniature Pigs. **Acta Veterinaria Brno**, v.77, p. 251-256, 2008.
- SALMENPERA, M.T.; SZLAM, F.; HUG, C.C Jr. Anesthetic and hemodynamic interactions of dexmedetomidine and fentanyl in dogs. **Anesthesiology**, v. 80, p. 837-846, 1994.
- SAVVAS, I. et al. Blood gas and acid-base status during tiletamine-zolazepam anesthesia in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. v. 32, p. 94-100, 2005.
- SCHMIDT, N. et al. Stereoselective pharmacokinetics of methadone in beagle dogs. **Chirality**, v.6, p.492–495, 1994.
- SLINGSBY, L. S.; WATERMAN-PEARSON, A. E. The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy: a comparison between pre- or postoperative administration. **Research in Veterinary Science**, v.69, p. 147–152, 2000.
- SOLIMAN, M.G.; BRINDLE, G.F.; KUSTER, G. Response to hypercapnia under ketamine anaesthesia. **Anaesthetists Society Journal**, v.22, n.4, p. 486-494, 1975.
- SONNER, J.M. Issues in the Design and Interpretation of Minimum Alveolar Anesthetic Concentration (MAC) Studies. **Anesthesia & Analgesia**, v.95, p. 609- 614, 2002.

STOELTING, R.K. Nonbarbiturate induction drugs. In: **Stoelting R.K, ed. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice (3th ed)**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, USA. P140-157, 1999.

THURMON, J. et al. The anesthetic and analgesic effects of telazol and xylazine in pigs: evaluating clinical trials. **Veterinary Medicine**, v.83, p. 841-845, 1988.

TRACY, C.H. et al. Comparing the Effects of Intravenous and Intramuscular Administration of Telazol. **Veterinary Medicine**. v. 83, p. 104-111, 1988.

TREMPER, K.K; BARKER, S.J. Pulse Oximetry. **Anesthesiology**, v.70, p. 98-108, 1989.

VAISANEN, M. et al. Evaluation of the perioperative stress response in dogs administered medetomidine or acepromazine as part of the preanesthetic medication. **American Journal of Veterinary Research**. v. 63. p. 969-975, 2002.

VAUPEL, D.B.; JASINSKI, D.R. l-alpha-Acetylmethadol, l-alphaacetyl- N-normethadol and l-alpha-acetyl-N, N-dinormethadol: comparisons with morphine and methadone in suppression of the opioid withdrawal syndrome in the dog. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.283, 833–842, 1997.

WAGNER, A.E. Opioids. In: **Handbook Veterinary Pain Management (2th ed)**. Gaynor JS, Muir WW (eds). Mosby, St Louis, USA. p. 163-182, 2002.

WAGNER, M.C.; HECKER, K.G.; PANG, D.S.J. Sedation levels in dogs: a validation study. **Veterinary Research**, v.13, p.110, 2017.

WHITE, P.F.; WAY, W.L.; TREVOR, A.J. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. **Anesthesiology**, v. 56, p. 119-136, 1982.

WILLIAMS, L.S. et al. Use of the anesthetic combination of tiletamine, zolazepam, ketamine, and xylazine for neutering feral cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 220, n. 10, p. 1491-1495, 2002.

WONG, D.H.W.; JENKINS, L.C. An experimental study of the mechanism of action of ketamine on the central nervous system. **Canadian Anaesthetists Society Journal**, v.21, n.1, p.57-67, 1974.

ANEXO I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1. Dados de identificação do projeto de pesquisa:

Título do Projeto: Estudo da combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (TCX), com ou sem metadona, em cães: determinação da DE50 e avaliação clínica

Pesquisador responsável (orientador): Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro

Instituição: Faculdade de Medicina Veterinária da UFRGS

Registro do protocolo da Ceua: 34339

2. Informações sobre o tutor e animal

Nome do tutor do animal: _____

Telefone para contato: () _____ **R.G:** _____

CPF: _____ **Nome do animal:** _____

Idade: _____ **Raça:** _____ **Peso:** _____ **Sexo:** _____

Ficha HCV nº: _____

3. Envolvimento na pesquisa:

O Sr. (Sra.) está sendo convidado (a) a autorizar a participação de seu animal no projeto de pesquisa intitulado: *“Estudo da combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (TCX), com ou sem metadona, em cães: determinação da DE50 e avaliação clínica.”*

Um dos objetivos deste projeto é avaliar, indicar e difundir na rotina da anestesia veterinária o uso de uma combinação anestésica como protocolo alternativo, seguro e com menor custo para procedimento de orquiectomia (castração de machos) em cães. O crescimento da população canina representa um problema de saúde pública e uma das estratégias para combater este problema é incentivar a castração massiva desta população. Para realizar campanhas de castração a baixo custo é necessário pensar em protocolos anestésicos alternativos, mas que ao mesmo tempo proporcionem analgesia pós-operatória adequada, sejam econômicos e tenham ampla margem de segurança, associada a baixa mortalidade desses animais. Ao participar deste estudo o Sr. (Sra.) permitirá que seja realizado o procedimento de orquiectomia (castração) no seu cão com o protocolo anestésico: tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (TCX) ou tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina associado ao opioide metadona (TCXM).

Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos princípios éticos no uso de animais, elaborados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), sobre a utilização de animais em atividades educacionais e em experimentos que envolvam espécies definidas na Lei 11.794/2008. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais, sendo assegurado o sigilo. O Sr. (Sra.) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para o seu animal. Sempre que quiser poderá pedir mais

informações sobre a pesquisa através do telefone do pesquisador. Se necessário, poderá entrar em contato com Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA). Será entregue uma cópia deste termo, no qual consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador responsável.

4. Riscos e desconforto: Os riscos relacionados à participação do animal nesse Projeto de Pesquisa são os mesmos relacionados a qualquer procedimento anestésico e incluem o risco de morte. Em cães, a taxa de mortalidade relacionada à anestesia é de aproximadamente 0,05% a 0,1% (1 óbito para cada 1000 a 2000 pacientes).

Declaro que li, compreendo e concordo com tudo que me foi esclarecido sobre a participação do meu cão na pesquisa. Confirmando que recebi explicações e tive a oportunidade de fazer questionamentos que me foram respondidos satisfatoriamente. Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa. Ao assinar esse termo também autorizo o registro fotográfico do animal.

Nome do Tutor: _____

Assinatura do Tutor

Assinatura do Pesquisador

Data: ____/____/____

Dados dos responsáveis pela condução da pesquisa:

Mestranda: Maria Eduarda Baier: mariaeduardabaier@gmail.com

Pesquisador responsável: Eduardo Raposo Monteiro: eduardo.monteiro@ufrgs.br

Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS

Av. Bento Gonçalves, 9090, Bairro Agronomia. Porto Alegre/RS

CEP: 91540-000. Telefone: 51 3308-6095

Telefones:

Mestranda: (51) 99555-2023

Pesquisador responsável: (51) 3308-8051

CEUA/UFRGS: (51) 3308-3738

ANEXO II

Escala de sedação Grint et al. (2009, tradução nossa)

Data: _____ **Ficha:** _____ **Paciente:** _____

1 Postura espontânea

- Em estação = 0
- Cansado/sonolento, mas em estação = 1
- Deitado, mas com capacidade de se levantar = 2
- Deitado, mas com **dificuldade** de se levantar = 3
- Incapacitado de levantar-se = 4

2 Reflexo palpebral

- Normal: forte/rápido = 0
- Deprimido/lento, mas com fechamento completo da pálpebra = 1
- Deprimido/lento, mas somente fechamento parcial da pálpebra = 2
- **Sem** reflexo = 3

3 Posição do globo ocular

- Central = 0
- Rotado para cima/baixo, mas **não** obscurecido pela terceira pálpebra = 1
- Rotado para cima/baixo, mas obscurecido pela terceira pálpebra = 2

4 Relaxamento de língua e mandíbula

- Tônus normal de mandíbula, mas com **forte** reflexo de deglutição = 0
- Tônus reduzido, mas ainda **moderado** reflexo de deglutição = 1
- Tônus bastante reduzido, mas **leve** reflexo de deglutição = 2
- Perda do tônus mandibular, e **ausência** do reflexo de deglutição = 3

5 Resposta ao barulho (“bater de palmas”)

- Reação **normal** de “sobressalto” (cabeça em direção ao barulho/se encolher) = 0
- **Reduzida** reação de “sobressalto” (reduzida virada de cabeça/encolhe-se pouco) = 1
- **Mínima** reação de “sobressalto” / permissivo = 2
- **Sem reação** de “sobressalto” = 3

6 Resistência quando colocado em decúbito lateral

- **Muito** relutante (se debate fortemente), talvez, não permitindo essa posição = 0
- **Um pouco** relutante (se debate um pouco), mas permitindo essa posição = 1
- **Mínima** relutância/permissivo = 2
- **Não** relutante = 3

7 Aparência/atitude geral

- Excitável = 0
- Acordado e normal = 1
- Tranquilo = 2
- Estupor = 3

ARTIGO

Study of the anesthetic combination tiletamine-zolazepam-ketamine-xylazine (TCX), with or without methadone in dog: Determination of the ED50 and clinical evaluation

Estudo da combinação anestésica tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (TCX), com ou sem metadona, em cães: Determinação da DE50 e avaliação clínica

Maria Eduarda Baier¹ Eduardo Raposo Monteiro^{2*} José Ricardo Herrera Becerra¹ Luiz Gilberto Barbosa Martins¹ Mariana de Jesus de Souza¹

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

^{2*}Departamento de Medicina Animal. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), 91540000, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail:eduardo.monteiro@ufrgs.br. Autor para correspondência

ABSTRACT

This study aimed to investigate the dose preventing movement in 50% of individuals in response to a noxious stimulus (ED50) of tiletamine-zolazepam-ketamine-xylazine (TCX) and tiletamine-zolazepam-ketamine-xylazine-methadone (TCXM) anesthetic combinations in dogs undergoing orchiectomy. Thirty dogs were randomly assigned to receive either TCX (n = 14) or TCXM (n = 16) IM. The ED50 value was obtained with Dixon's up-and-down method. The noxious stimulus applied was skin and subcutaneous pre-scrotal incision. Each milliliter of TCX contained 50 of tiletamine, 50 mg of zolazepam, 80 mg of ketamine and 20 mg of xylazine. The TCX anesthetic combination was injected intramuscularly and the initial dose administered in the first animal of each group was 0,020 mL/kg. When the individuals showed a positive response to the painful stimulus the dose was increased by 0,005 mL/kg to the next individual of the same group and the opposite occurred when a negative response was presented. In the TCXM group the patients received the TCX anesthetic combination plus 0,3 mg/kg methadone mixed in the same syringe. The TCX anesthetic combination was injected intramuscularly (0,01 mL/kg) and local anesthesia with lidocaine was performed when signs of inadequate anesthesia were observed. Anesthesia was maintained in dogs breathing room air spontaneously and cardiovascular and respiratory parameters were evaluated. Sedation scores were evaluated at baseline and 15 minutes after the treatment. The TCX and TCXM anesthetic combinations showed short latency period (3 *versus* 4 minutes respectively). The dogs showed significantly higher sedation scores 15 minutes after administration of treatments (median [interquartil range]: TCX: 17 [6-20]; TCXM: 17 [13-21]) when compared to baseline (TCX: 3 [1-5]; TCXM: 3 [0-4]), but there

35 was no significant difference between groups. There was no significant difference
36 between the ED50 of the TCX ($0,024 \pm 0,004$ mL/kg) and TCXM ($0,022 \pm 0,005$ mL/kg)
37 groups. The total dose of TCX to completed the orchiectomy procedure was significantly
38 higher in TCX than in TCXM ($P = 0,0001$). A larger number of additional doses of TCX
39 was necessary in the TCX group than in TCXM (2 ± 1 versus 1 ± 1). The association of
40 methadone with TCX does not reduce the ED50 of the TCX anesthetic combination,
41 although it reduces the total dose required to complete the orchiectomy surgery. When
42 administered in doses close to the ED50, TCX and TCXM seem to be a good alternative
43 when rapid immobilization is required.

44 **Key words:** *Chemical immobilization, dissociative anesthesia, effective dose 50, canines,*
45 *full agonist opioids*

46 **RESUMO**

47 Este estudo teve como objetivo determinar a dose capaz de prevenir o movimento frente
48 a um estímulo nocivo em 50% dos indivíduos (DE50) da combinação tiletamina-
49 zolazepam-cetamina-xilazina (TCX) e TCX associada a 0,3 mg/kg de metadona (TCXM)
50 em cães submetidos a cirurgia de orquiectomia. Trinta cães receberam aleatoriamente a
51 administração do TCX ($n = 14$) ou TCXM ($n = 16$) pela via IM. A determinação da DE50
52 foi baseada no método *up-and-down* relatado por Dixon. O estímulo nociceptivo avaliado
53 consistiu na incisão pré-escrotal de pele e tecido subcutâneo. Cada mL de TCX
54 apresentou 50 mg de tiletamina, 50 mg de zolazepam, 80 mg de cetamina e 20 mg de
55 xilazina. O volume inicial administrado no primeiro animal de cada grupo foi de 0,020
56 mL/kg. No caso de resposta positiva, a dose do TCX foi aumentada em 0,005 mL/kg para
57 o paciente seguinte do mesmo grupo e o contrário ocorrendo frente a uma resposta
58 negativa. Quando o anestesista julgava a anestesia inadequada, era administrado a
59 complementação de 0,01 mL/kg de TCX pela via intramuscular e o bloqueio anestésico
60 com lidocaína era realizado. Os animais permaneceram sob respiração espontânea em ar
61 ambiente e foram avaliados parâmetros cardiovasculares e respiratórios. Os escores de
62 sedação foram avaliados nos tempos basal e 15 minutos após a aplicação do tratamento.
63 Os protocolos TCX e TCXM apresentaram curto período de latência (3 versus 4 minutos,
64 respectivamente). Os cães de ambos os grupos apresentaram escores de sedação
65 significativamente mais elevados 15 minutos após a aplicação do tratamento (medianas
66 [intervalo interquartil]: TCX: 17 [6-20]; TCXM: 17 [13-21]) em relação ao basal (TCX:

67 3 [1-5]; TCXM: 3 [0-4]), sem diferença significativa entre grupos. Não houve diferença
68 significativa na DE50 encontrada nos tratamentos TCX ($0,024 \pm 0,004$ mL/kg) e TCXM
69 ($0,022 \pm 0,005$ mL/kg). Houve diferença significativa entre os grupos em relação a dose
70 total de TCX para concluir a cirurgia de orquiectomia ($P = 0,0001$) e no grupo TCX, um
71 maior número de complementações foi necessário (2 ± 1 versus 1 ± 1). A associação de
72 metadona ao TCX não reduz a DE50 do TCX em cães, mas reduz o número de
73 complementações e dose total necessária para concluir a cirurgia de orquiectomia. Os
74 protocolos demonstram ser alternativa para rápida contenção química quando
75 administrados em doses próximas à DE50.

76 **Palavras chave:** *Contenção química, anestesia dissociativa, dose eficaz 50, caninos,*
77 *opioides agonistas de receptores μ*

78

79 INTRODUÇÃO

80 De acordo com Budziak et al. (2010), a Organização Mundial da Saúde (OMS) vem
81 advertindo os governos em relação ao aumento da população mundial de cães. O
82 crescimento da população de cães errantes representa um problema de saúde e segurança
83 pública, e uma das estratégias éticas para combater este problema é incentivar a castração
84 massiva da população canina. O protocolo anestésico ideal para campanhas de
85 esterilização deve contemplar condições de segurança para o animal e à equipe médica.
86 Deve, ainda, ser de fácil aplicação, induzir rápida imobilização, proporcionar adequado
87 plano anestésico cirúrgico, ter rápida recuperação, proporcionar analgesia pós-operatória
88 adequada, ser reversível, econômico e ter ampla margem de segurança, associada a baixa
89 mortalidade (WILLIAMS et al., 2002; CISTOLA et al., 2004). A combinação anestésica
90 tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (TCX) preenche muitos dos requisitos
91 considerados ideais mencionados anteriormente, e a associação desses fármacos remete
92 ao conceito de anestesia multimodal, somando as vantagens de cada grupo farmacológico.
93 Existe um número limitado de estudos publicados sobre o uso da combinação de TCX em
94 animais. Entre esses estudos, o TCX demonstrou ser um protocolo anestésico alternativo
95 para a castração de felinos (KO et al., 1993b; CISTOLA et al., 2002; WILLIAMS et al.,
96 2002; CISTOLA et al., 2004). Outros estudos da combinação anestésica TCX foram
97 realizados em pacientes sem estímulo cirúrgico (KO et al., 1993c; LIN et al., 1994;
98 CHEN; YEOH, 2005; PALMONES et al., 2009) e para contenção anestésica de animais
99 silvestres (BOYD; DAY, 1995; LEWANDOWSKI et al., 2002; MONTEITH et al., 2012;

100 LESCANO et al., 2014). O TCX foi também utilizado como protocolo anestésico para a
101 realização de procedimentos cirúrgicos em suínos, como castração de animais portadores
102 de criptorquidia, em procedimentos de cesariana, associado à anestesia epidural no espaço
103 lombo-sacro com lidocaína e xilazina e, também, em cirurgias articulares (KO et al.;
104 1993a; KO et al.,1994; RAUŠER et al., 2008).Na literatura, existe um único estudo do
105 uso de TCX em cães (CHEN; YEOH, 2005), não existindo estudos demonstrando a dose
106 efetiva 50 (DE50) que, por definição, é a dose capaz de prevenir o movimento frente a
107 um estímulo nocivo em 50% dos indivíduos (SONNER, 2002). O presente estudo teve
108 como principal objetivo determinar a DE50 da combinação anestésica TCX isoladamente
109 e associada à metadona (TCXM). Objetivou-se também verificar se a associação da
110 metadona reduz a DE50 do TCX em cães, avaliar os efeitos das combinações anestésicas
111 TCX e TCXM sobre as variáveis fisiológicas e recuperação anestésica e verificar a
112 viabilidade do TCX e TCXM para a realização de orquiectomia em cães. Neste estudo,
113 os autores testaram a hipótese de que a associação da metadona reduz a DE50 do TCX
114 em comparação ao uso isolado.

115 **MATERIAIS E MÉTODOS**

116 Foram utilizados 30 cães machos, com peso e idade variados, procedentes da rotina do
117 Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) da UFRGS, submetidos a jejum alimentar de 12
118 horas, sem restrição hídrica para a realização de cirurgia de orquiectomia. Os pacientes
119 foram selecionados após consulta clínica e exame físico. Somente foram incluídos cães
120 classificados como risco anestésico-cirúrgico ASA I. O estudo foi delineado como um
121 estudo clínico prospectivo, randomizado e cego. Os animais foram distribuídos
122 aleatoriamente em um dos dois grupos experimentais de acordo com o tratamento que
123 receberam. No grupo TCX, o tratamento consistiu na administração da combinação
124 anestésica tiletamina-zolazepam (Zoletil 50; Virbac), cetamina (Cetamin 10%; Syntec) e
125 xilazina (Xilazin 2%; Syntec) e no grupo TCXM, o tratamento consistiu da administração
126 de TCX associado a 0,3 mg/kg de metadona (Mytedom 10 mg/ml; Cristália).
127 Adicionalmente, no grupo TCX, para padronizar o volume administrado, era substituído
128 pelo diluente (água destilada) o mesmo volume calculado de metadona. Os tratamentos
129 foram sempre administrados no membro pélvico, no músculo bíceps femoral. No grupo
130 TCXM, a metadona e o TCX foram aspirados na mesma seringa (no momento da injeção),
131 de forma a se realizar injeção única intramuscular (IM). A combinação anestésica TCX
132 foi constituída adicionando-se 2 mL de cetamina (100mg/mL) e 0,5 mL de xilazina

133 (100mg/mL) a um frasco contendo 125 mg de tiletamina e 125mg de zolazepam,
134 totalizando 2,5 mL. A solução final de TCX reconstituída apresentou 50 mg/mL de
135 tiletamina, 50 mg/mL de zolazepam, 80 mg/mL de cetamina e 20 mg/mL de xilazina. Os
136 animais foram conduzidos a uma sala de preparo, onde foram pesados e mensurou-se os
137 valores basais das variáveis fisiológicas (momento basal): frequência cardíaca (FC – em
138 bpm), pressão arterial sistólica (PAS – em mmHg), frequência respiratória (FR – em
139 mpm) e temperatura corporal (T – em °C). A FC foi mensurada por auscultação com
140 estetoscópio (Modelo Littmann. Classic II Pediatric). A PAS foi mensurada pelo método
141 indireto, com auxílio de um doppler detector de fluxo ultrassônico (Modelo 811-B. Parks
142 Medical Eletronics, E.U.A) e esfigmomanômetro aneroide (Modelo Palm HT – 1500.
143 Nissei, Japão). Um manguito com largura equivalente a 40% da circunferência do
144 membro foi acoplado sempre na posição distal do rádio e utilizou-se a artéria superficial
145 palmar do membro torácico para a detecção audível do pulso. Em todas as ocasiões, a
146 PAS foi aferida três vezes subsequentes para efetuar o registro da média aritmética das
147 três aferições. A FR foi mensurada por meio de visualização da movimentação (expansão)
148 torácica do paciente e a temperatura corporal foi mensurada pela via retal, por meio de
149 termômetro clínico digital (Modelo Rapid GT 195-1. Geratherm medical AG, Alemanha).
150 No momento basal foi também avaliado o escore basal de sedação dos cães, por meio da
151 escala de sedação de Grint et al. (2009, tradução nossa), validada em cães por Wagner et
152 al. (2017). Após conclusão da mensuração das variáveis fisiológicas basais, os animais
153 receberam aleatoriamente a administração do tratamento TCX ou TCXM. Foram
154 registrados os tempos da administração do tratamento até o decúbito esternal e decúbito
155 lateral do paciente (espontâneo ou colocado pelo observador sem oferecimento de
156 resistência pelo animal). O período de espera transcorrido entre a aplicação do TCX ou
157 TCXM e o início do procedimento cirúrgico foi de aproximadamente 15 minutos (Após
158 T2). Durante esse período, foi realizada a tricotomia da área cirúrgica e do membro
159 torácico, local onde foi realizado o acesso vascular. Um cateter foi introduzido na veia
160 cefálica para administração de fármacos e fluidos e o animal foi encaminhado ao centro
161 cirúrgico. Os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre um colchão térmico
162 e calha cirúrgica e permaneceram sob respiração espontânea em ar ambiente. Após 15
163 minutos, da aplicação do tratamento, a mensuração e os registros de todas as variáveis
164 foram novamente realizados (T2). Os parâmetros fisiológicos transoperatórios de PAS,
165 FR e T foram aferidos com os mesmos aparelhos e da mesma maneira os quais foram
166 mensurados no momento basal. A FC e o seu ritmo foram avaliados pelo emprego do

167 eletrocardiograma do monitor multiparamétrico (LifeWindow LW9xVet; Digicare,
168 Florida, USA) na derivação II. O ritmo cardíaco foi inspecionado visualmente pelo
169 monitor, porém os traçados não foram gravados. Adicionalmente, foi mensurada a
170 saturação periférica de oxigênio na hemoglobina (SpO₂ - %) e a frequência de pulso (FP)
171 pelo emprego do monitor multiparamétrico. O sensor do oxímetro de pulso foi
172 posicionado sobre o prepúcio ou língua do paciente. Quando era evidenciada discrepância
173 entre os valores de FC e FP, o valor era verificado por auscultação. Todos os animais
174 receberam infusão de solução de ringer com lactato (RL), na taxa de 5 mL/kg/h, usando
175 uma bomba de infusão peristáltica (HK-100Vet; China) durante todo procedimento
176 cirúrgico. O antimicrobiano profilático cefalotina (Cefalotina sódica 20%; Biochimico)
177 foi administrado na dose de 25 mg/kg pela via IV imediatamente antes do início da
178 cirurgia, após o momento T2. A determinação da DE50 de TCX e TCXM no presente
179 estudo foi baseada no método *up-and-down* relatado por Dixon (1965). Essa técnica
180 envolve a alteração na dose anestésica a ser usada no paciente seguinte a partir da resposta
181 do paciente anterior. De acordo com esse método, deve ser avaliada a resposta motora do
182 paciente frente a um estímulo nociceptivo e cada paciente deve ser submetido uma única
183 vez à estimulação nociceptiva. Esse mesmo método vem sendo empregado para o cálculo
184 da DE50 de fármacos em pacientes humanos (PARK et al., 2010; LEE et al., 2011;
185 ASHAY et al., 2015) e para o cálculo da concentração alveolar mínima de anestésicos
186 inalatórios em cães (BRESSAN et al., 2016; MONTEIRO et al., 2016; COELHO et al.,
187 2017). De acordo com o método, cada animal é classificado com uma resposta tipo “tudo”
188 ou “nada”, respectivamente respostas positiva e negativa (SONNER, 2002). A dose do
189 agente farmacológico testado é modificada baseada na resposta observada no animal que
190 o antecedeu. Como regra geral, a dose é elevada ao se observar resposta positiva no
191 animal anterior, o inverso ocorrendo ao se observar resposta negativa. A observação de
192 duas respostas diferentes em sequência (positiva seguida de negativa ou negativa seguida
193 de positiva) caracteriza um “par” ou “crossover”. Baseado no estudo de Paul e Fisher
194 (2001), são necessário pelo menos seis “pares” de animais para se determinar a DE50
195 utilizando o método *up-and-down* de Dixon, sendo que cada animal obrigatoriamente só
196 pode fazer parte de um único par. Portanto, o número de animais incluído em cada grupo
197 experimental é variável, sendo o mínimo necessário para se obter seis pares. O estímulo
198 nociceptivo avaliado no presente estudo consistiu na incisão pré-escrotal de pele e tecido
199 subcutâneo. A resposta foi considerada positiva quando foram observados vocalização
200 e/ou movimentos de cabeça, tronco ou membros (torácicos e/ou pélvicos) e movimentos

201 de contração abdominal (semelhantes a tosse). A ausência desses sinais caracterizou
202 resposta negativa. O mesmo observador, o qual desconhecia o tratamento administrado,
203 foi responsável por julgar a resposta em todas as ocasiões. O cálculo da DE50 foi baseado
204 no volume de solução anestésica de TCX injetado. A dose da combinação anestésica TCX
205 administrado no primeiro animal de cada grupo (Animal 1) foi de 0,020 mL/kg. No caso
206 de resposta motora positiva, a dose do TCX foi aumentada em 0,005 mL/kg para o
207 paciente seguinte do mesmo grupo e o contrário ocorrendo frente a uma resposta negativa
208 (redução da dose de TCX em 0,005 mL/kg para o próximo animal do mesmo grupo).
209 Durante a cirurgia, os registros das variáveis fisiológicas (FC, FR, PAS e SpO₂) foram
210 mensurados nas seguintes etapas: após a incisão de pele e tecido subcutâneo (T3); após o
211 pinçamento do cordão espermático do primeiro testículo (T4); após o pinçamento do
212 cordão espermático do segundo testículo (T5) e após o final da dermorráfia (T6). A
213 variável fisiológica T foi mensurada nos momentos basal, T2 e T6. Os escores de sedação
214 foram mensurados nos momentos basal e T2. A adequação anestésica foi verificada, antes
215 do início da cirurgia, por meio de sinais que caracterizam a profundidade anestésica:
216 relaxamento do tônus muscular mandibular, rotação do globo ocular e ausência de reflexo
217 interdigital. Em todo o experimento, nenhum estímulo nociceptivo foi iniciado antes de
218 se verificar a adequação da anestesia. Quando o anestesista julgava a anestesia
219 inadequada, o procedimento cirúrgico era interrompido transitariamente e era
220 administrado pela via IM (membro pélvico) complementação de 0,01 mL/kg de TCX.
221 Decorridos cinco minutos da administração da complementação, o anestesista
222 responsável julgava a adequação da anestesia para dar continuidade ao procedimento
223 cirúrgico. A dose total de TCX (inicial + complementações) necessária para concluir o
224 procedimento cirúrgico foi registrada em cada grupo. Além da complementação de TCX,
225 os animais receberam anestesia local com lidocaína 2% sem vasoconstritor (1,0 mg/ kg/
226 ponto), de acordo com a etapa cirúrgica: 1) Nos casos em que o plano anestésico foi
227 julgado inadequado antes da incisão da pele e tecido subcutâneo: anestesia infiltrativa
228 subcutânea na linha de incisão e anestesia intratesticular em ambos os testículos; 2)
229 Quando a resposta positiva foi observada após a incisão de pele e tecido subcutâneo:
230 anestesia na forma de “splash” sobre a linha de incisão e bloqueio intratesticular em
231 ambos os testículos; 3) Quando a resposta positiva foi observada durante a exposição do
232 testículo, tração, pinçamento ou secção do cordão espermático: anestesia na forma de
233 “splash” sobre o cordão espermático exposto e sobre a linha de incisão. Caso a resposta
234 fosse positiva durante a manipulação do primeiro testículo, era realizado o bloqueio

235 intratesticular no segundo testículo; 4) Quando o animal permitiu que todo procedimento
236 cirúrgico fosse realizado sem complementação, ainda assim, foi realizada a instilação da
237 lidocaína na forma de “splash” sobre a linha de incisão e sobre as ligaduras dos cordões
238 espermáticos antes do início da sutura do tecido subcutâneo e dermorrafia. Em relação à
239 ventilação, quando a SpO₂ apresentasse valores inferiores a 93%, era fornecido, por meio
240 de máscara, O₂ 100% para o paciente (2-3 L/min). Foi registrado o número de animais
241 que necessitaram da suplementação de O₂. Ao final da dermorrafia, foi administrado
242 meloxicam (Maxicam 0,2%; Ourofino) na dose de 0,1 mg/kg IV e dipirona (Dipirona 500
243 mg/mL; Teuto) na dose de 25 mg/kg IV para analgesia pós-operatória imediata. No
244 período de recuperação anestésica foram registrados os tempos decorridos do fim da
245 cirurgia até o momento do primeiro movimento de cabeça ou dos membros torácicos ou
246 pélvicos, o momento do decúbito esternal (espontâneo) e da posição quadrupedal não
247 assistida do paciente. Também no período de recuperação da anestesia, foi registrado a
248 existência dos seguintes comportamentos característicos da anestesia dissociativa:
249 movimento de “pedalar” dos membros torácicos e/ou pélvicos (1); balançar a cabeça de
250 um lado para outro (2); hipertonia muscular de membros torácicos e/ou pélvicos (3);
251 vocalização (4); mímica de lambertura (5); sialorreia (6) e hiperreflexia/sensibilidade ao
252 toque (7). Todas as análises estatísticas foram realizadas empregando-se o software
253 Graphpad Prism versão 6,05 para Windows (GraphPad Software. Inc.; San Diego, CA,
254 USA). A verificação da distribuição normal dos dados foi realizada pelo teste de Shapiro-
255 Wilk. Comparações entre grupos para variáveis paramétricas foram realizadas por testes
256 t não pareados. Para variáveis não paramétricas, comparações entre grupos foram
257 realizadas com o teste de Mann-Whitney. Para as variáveis com avaliações seriadas em
258 mais de dois momentos (FC, PAS, FR, SPO₂ e temperatura), comparações entre grupos
259 foram realizadas pela análise de variância (ANOVA) bifatorial seguida pela correção de
260 Bonferroni. Para comparações ao longo do tempo para as mesmas variáveis, foram pré-
261 definidas as seguintes comparações: T2 *versus* basal, para comparar as variáveis após a
262 administração do TCX ou TCXM em relação aos valores basais; T3, T4, T5 e T6 *versus*
263 T2, para comparar os efeitos do estímulo cirúrgico em relação aos valores pré-incisão.
264 Para essas comparações, empregou-se a ANOVA para amostras repetidas e teste *post hoc*
265 de Dunnett ou teste de Friedman e teste *post hoc* de Dunn. Para comparação dos escores
266 de sedação entre basal e T2, foi utilizado o teste Wilcoxon. O teste exato de Fisher foi
267 usado para comparar o número de animais que necessitou suplementação de O₂ em cada
268 grupo. O cálculo da DE50 foi realizado por média aritmética das doses (volumes) de TCX

269 administradas nos seis pares de animais de cada grupo e também por análise quantal. As
270 médias de cada grupo foram comparadas por testes t não pareados. A análise quantal foi
271 realizada utilizando uma equação Emax-Sigmoidal: $P(x) = 1 / [1 + (DE_{50} / x)^n]$, na qual
272 $P(x)$ é a probabilidade de resposta negativa; x é a dose de TCX; e n corresponde à
273 inclinação da curva sigmoide (SONNER, 2002). Para todas as análises, o nível de
274 significância foi fixado em 5% ($P < 0,05$).

275 **RESULTADOS**

276 Um total de 30 cães completaram o estudo sendo que 14 animais receberam o tratamento
277 TCX e 16 receberam o tratamento TCXM. Houve diferença significativa entre os grupos
278 para a variável demográfica peso ($P = 0,03$), sendo que no grupo TCXM os cães
279 apresentaram menor peso. Não houve diferença significativa entre os grupos para a idade
280 ($P = 0,12$). Adicionalmente, não houve diferença significativa em relação ao tempo de
281 diluição do protocolo anestésico TCX entre os grupos ($P = 0,70$). Não houve diferença
282 significativa entre os grupos nos tempos até o decúbito esternal e decúbito lateral após a
283 aplicação da combinação anestésica TCX ou TCXM ($P = 0,17$ e $0,27$, respectivamente).
284 Não houve diferença significativa entre os grupos no tempo da primeira aplicação do
285 protocolo anestésico até o início da cirurgia de orquiectomia ($P = 0,60$). Os cães de ambos
286 os grupos apresentaram escores de sedação significativamente mais elevados 15 minutos
287 após a aplicação do tratamento quando comparados a avaliação basal ($P = 0,0001$ para
288 ambos os grupos). Não houve diferença significativa entre os grupos nos escores de
289 sedação basal ($P = 0,96$) e 15 minutos após a aplicação das combinações anestésicas ($P =$
290 $0,63$). Um cão no grupo TCX (escore = 6) não atingiu posturas características de sedação
291 15 minutos após a aplicação da combinação anestésica. Esse animal não adotou a posição
292 de decúbito lateral, o que impossibilitou o seu posicionamento na mesa cirúrgica.
293 Realizou-se a complementação do TCX após 15 minutos da dose inicial, e após 16
294 minutos da primeira complementação, foi possível iniciar a cirurgia de orquiectomia.
295 Foram necessários 14 animais para se atingir os seis pares para se determinar a DE50 do
296 grupo TCX e 16 animais do grupo TCXM. No grupo TCX, a DE50 calculada foi $0,024 \pm$
297 $0,004$ mL/kg e no grupo TCXM, a DE50 calculada foi $0,022 \pm 0,005$ mL/kg, pela média
298 aritmética. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à DE50. Houve
299 diferença significativa entre os grupos no número de complementações da combinação
300 TCX necessárias para concluir o procedimento cirúrgico ($P = 0,0001$). Os animais do
301 grupo TCX necessitaram em média duas complementações, enquanto os animais do

302 grupo TCXM necessitaram em média uma complementação. Adicionalmente, houve
303 diferença significativa entre os grupos em relação a dose total de TCX (inicial +
304 complementações, em mL/kg) para concluir a cirurgia de orquiectomia ($P = 0,0001$),
305 sendo que o grupo TCX necessitou de uma maior dose total para concluir o procedimento
306 cirúrgico. Dos 30 cães que realizaram a cirurgia de orquiectomia, 26 (87%) necessitaram
307 no mínimo uma complementação anestésica de TCX, em alguma etapa, para a anestesia
308 ser considerada adequada para concluir o procedimento cirúrgico. Quinze animais (50%)
309 não permitiram iniciar a cirurgia e precisaram da complementação no momento basal ou
310 T2. Nove cães (30%) permitiram a incisão de pele (início da cirurgia) mas não permitiram
311 a manipulação visceral. Dois animais (7%) permitiram manipulação visceral, porém em
312 alguma etapa entre T4 e T5 necessitaram na complementação anestésica. Finalmente,
313 quatro animais (13%) permitiram que o procedimento cirúrgico fosse concluído sem
314 necessidade de complementação anestésica. Houve diminuição significativa da FC no
315 grupo TCX 15 minutos após a aplicação da combinação anestésica (T2) em relação ao
316 basal e no momento T6 em relação a T2 ($P = 0,008$ e $0,006$ respectivamente). No grupo
317 TCXM houve diminuição significativa da FC em T2 quando comparado ao basal ($P =$
318 $0,0003$). Adicionalmente, a FC foi significativamente maior no grupo TCX em relação ao
319 grupo TCXM no basal ($P = 0,04$). Em relação à PAS, não houve diferença significativa
320 entre os grupos e intragrupo ao longo do tempo ($P > 0,05$). Não houve diferença
321 significativa na SpO_2 nos momentos T3, T4, T5 e T6 em relação a T2, em ambos os grupos
322 ($P > 0,05$) e nem entre os dois grupos ($P > 0,05$). Em relação à FR, não houve diferença
323 significativa entre os grupos ($P > 0,05$) e não houve diferença significativa nos momentos
324 basal, T3, T4, T5 e T6 em relação a T2 em TCX. No entanto, houve diminuição
325 significativa em T2 em relação ao basal no grupo TCXM ($P = 0,001$). Suplementação de
326 O_2 por máscara devido à $SpO_2 < 93\%$ foi necessária em 6/14 animais (43%) do grupo
327 TCX e em 12/16 animais (75%) do grupo TCXM, não havendo diferença significativa
328 entre os grupos ($P = 0,13$). Não houve diferença significativa em relação a temperatura
329 retal entre os grupos e intragrupo nos momentos basal e T6 em relação a T2 ($P > 0,05$)
330 (Figura 1). No período de recuperação anestésica, o comportamento dissociativo de maior
331 ocorrência em ambos os grupos foi o de balançar a cabeça de um lado para outro, sendo
332 apresentado em oito animais (57%) no grupo TCX e em 11 animais (69%) no grupo
333 TCXM. A mímica de lambedura foi o segundo comportamento mais frequente no grupo
334 TCX, ocorrendo em seis animais (43%). Já no grupo TCXM, ocorreu em dois animais
335 (13%). A hiperreflexia e sensibilidade ao toque, ocorreu em cinco animais (36%) do

336 grupo TCX e foi o segundo comportamento mais frequente do grupo TCXM, ocorrendo
337 em quatro animais (25%). Nenhum animal do grupo TCXM apresentou o movimento de
338 “pedalar” dos membros torácicos e/ou pélvicos e vocalização, contrastando com um
339 animal (7%) e dois animais (14%) do grupo TCX que apresentaram esses
340 comportamentos, respectivamente. Dois animais (14%) do grupo TCX apresentaram
341 hipertonia muscular de membros torácicos e/ou pélvicos e no grupo TCXM um animal
342 apresentou esse comportamento (6%).

343 **DISCUSSÃO**

344 O presente estudo é o primeiro a determinar a DE50 da combinação anestésica TCX e a
345 relatar a associação de opioide a esse protocolo anestésico em cães. A DE50 dos
346 tratamentos TCX e TCXM para prevenir o movimento de cães frente ao estímulo
347 nociceptivo de incisão pré-escrotal da pele e tecido subcutâneo foi $0,024 \pm 0,004$ mL/kg
348 e $0,022 \pm 0,005$ mL/kg, respectivamente. Ambos os tratamentos se mostraram viáveis
349 quando o objetivo é rápida imobilização e pronunciada sedação, sendo uma alternativa
350 para contenção química nessa espécie. A maioria dos cães (87%), de ambos os
351 tratamentos, só permitiu concluir a cirurgia quando foram realizadas complementações
352 com TCX e anestesia local com lidocaína. As DE50 encontradas no presente estudo, em
353 mL/kg, correspondem às seguintes doses em mg/kg: grupo TCX: 2,4 mg/kg de tiletamina-
354 zolazepam; 1,92 mg/kg de cetamina; e 0,48 mg/kg de xilazina; TCXM: 2,2 mg/kg de
355 tiletamina-zolazepam; 1,76 mg/kg de cetamina; e 0,44 mg/kg de xilazina. As doses de
356 tiletamina-zolazepam e cetamina encontradas estão abaixo do intervalo de doses
357 recomendadas para a imobilização química de cães, quando administradas pela via IM
358 (BERRY, 2015). Entretanto, as DE50 desses protocolos mostraram-se eficazes quando o
359 objetivo é rápida imobilização. Esses resultados sugerem que o aumento da fração
360 dissociativa, que se obtém adicionando-se cetamina à mistura tiletamina-zolazepam,
361 contribui para a diminuição do requerimento de uma maior dose de tiletamina-zolazepam
362 para promover contenção química em cães. A hipótese do estudo foi rejeitada, uma vez
363 que não houve diferença significativa entre os grupos em relação a DE50 do TCX. Esses
364 resultados contrastam com estudos anteriores que sugerem haver sinergismo ou adição
365 quando agonistas alfa-2 adrenérgicos são administrados concomitantemente com
366 opioides em cães, camundongos e ratos (SALMENPERÄ et al. 1994; CHABOT-DORÉ
367 et al. 2015). Apesar de no presente estudo não ter sido evidenciada diferença significativa
368 entre os grupos na DE50, outros fatores devem ser considerados antes de se afirmar que

369 a associação da metadona não traz benefícios. Os animais que receberam o tratamento
370 TCX necessitaram de um número de complementações e dose total de TCX
371 significativamente maiores para concluir a cirurgia em comparação ao TCXM.
372 Adicionalmente, 4/16 animais (25%) do grupo TCXM permitiram alguma manipulação
373 visceral e só receberam complementação anestésica após a conclusão da ligadura do
374 primeiro testículo. Já no grupo TCX, somente 2/14 animais (14%) permitiram tal
375 manipulação após a dose inicial do tratamento. É possível que o menor número de
376 complementações no grupo TCXM possa ser justificado pela associação da metadona que
377 pode ter contribuído para a analgesia cirúrgica. A xilazina, presente no protocolo TCX,
378 pode ser responsável tanto pela sedação quanto pela analgesia visceral (MOYE et al.,
379 1973). No entanto, o efeito analgésico da xilazina perdura de 15 a 30 minutos (GARCIA-
380 VILAR et al., 1981; KNIGHT, 1989), sendo interessante a adição de um analgésico
381 potente e eficaz, com maior período de ação, como a metadona (KUKANICH; WIESE,
382 2015). Finalmente, outro ponto a ser considerado é que no presente estudo a dor pós-
383 operatória não foi avaliada. Tendo em vista a duração do efeito analgésico de 3 a 4 horas
384 proporcionado pela administração da metadona em cães (KUKANICH; BORUM,
385 2008a), o benefício de se associar a metadona ao TCX poderia se estender no período
386 pós-operatório, proporcionando maior conforto aos cães após orquiectomia. Ambas as
387 combinações anestésicas, TCX e TCXM, quando administradas em cães, demonstraram
388 ter curto período de latência caracterizados por decúbito esternal em média de três a
389 quatro minutos e decúbito lateral em média de cinco a seis minutos. Em um estudo
390 anterior, cães que receberam pela via IM a associação de tiletamina-zolazepam (8 mg/kg)
391 à xilazina (0,5 mg/kg) apresentaram decúbito lateral em até cinco minutos (DE-ZHANG
392 et al. 2014). Comparado ao estudo anterior, apesar da dose de tiletamina-zolazepam
393 empregada no grupo TCX do presente estudo ter sido muito inferior (2,2 mg/kg *versus* 8
394 mg/kg), foi igualmente eficaz em causar rápida imobilização química, provavelmente
395 pelo fato de ter associado a cetamina ao protocolo. Resultados similares foram relatados
396 em gatos os quais levaram, em média, quatro minutos para adotarem a posição de
397 decúbito lateral após a aplicação do protocolo anestésico TCX pela via IM, na dose de
398 0,015 mL/kg (KO et al., 1993b). Esses resultados são atribuídos à rápida latência dos
399 anestésicos dissociativos, que por serem altamente lipofílicos, ocorre rápida passagem
400 desses fármacos através da via hematoencefálica, promovendo concentrações efetivas dos
401 anestésicos no cérebro (BERRY, 2015; STOELTING, 1999). Adicionalmente, podem ser
402 atribuídos à xilazina, que em cães, é rapidamente absorvida pela via intramuscular

403 (GARCIA-VILAR et al., 1981). Após a administração do tratamento, os cães de ambos
404 os grupos atingiram, em média, escores de sedação de 17 pontos, do total de 21 pontos,
405 que representam a sedação máxima pela escala de Grint et al. (2009). A maioria dos cães
406 demonstrou incapacidade de se levantar, com ausente ou diminuído reflexo palpebral,
407 globo ocular rotacionado, perda total ou parcial do tônus mandibular e aparência geral
408 caracterizada por estupor. Quando se combina os efeitos dos agonistas α_2 adrenérgicos
409 (xilazina) com benzodiazepínicos (zolazepam) e fenciclidinas (cetamina e tiletamina),
410 uma balanceada depressão do SNC é alcançada (LESCANO, 2014). Os agonistas α_2
411 adrenérgicos produzem efeitos sedativos através da inibição da noradrenalina; os
412 benzodiazepínicos, efeitos sedativos, ansiolíticos e de indução do sono, em função dos
413 efeitos inibitórios gabaérgicos no SNC; as fenciclidinas potencializam os efeitos
414 inibitórios do ácido gama-aminobutírico (GABA) e adicionalmente inibem receptores
415 NMDA (LÜLLMANN et al, 2010). A administração do tratamento TCX isoladamente,
416 nas doses utilizadas nesse estudo, proporcionou elevados escores de sedação, no limite
417 superior da escala. Esse fato impede que a escala usada no estudo detecte qualquer
418 contribuição adicional proporcionada por outros adjuvantes como a metadona. No
419 presente estudo, foi realizada anestesia local com lidocaína associada à complementação
420 de TCX. A técnica de anestesia local empregada apresenta baixo custo, fácil execução e
421 mínimos riscos de efeitos adversos (LEVY et al., 2008). Porém, a associação da lidocaína
422 pode ser considerada um fator de confusão já que pode ter contribuído para que os cães
423 permitissem a conclusão do procedimento cirúrgico. É possível que o número de
424 complementações e a dose total de TCX para a realização de orquiectomia fosse maior
425 caso a lidocaína não fosse usada. Fausak et al. (2018) avaliaram a evidência clínica do
426 efeito adjuvante analgésico do bloqueio intratesticular em caninos submetidos a cirurgia
427 de orquiectomia e constataram que, apesar de baixa evidencia clínica, a maior
428 contribuição para a analgesia pós-operatória para a orquiectomia de cães parece ser o
429 analgésico usado na MPA. Os resultados desse estudo anterior sugerem que o bloqueio
430 intratesticular é interessante para a cirurgia de orquiectomia, principalmente quando
431 potentes analgésicos, como os opioides agonistas μ , não são administrados (FAUSAK et
432 al., 2018). A reconstituição do protocolo anestésico TCX foi fundamentada a partir de
433 estudos anteriores, de forma que a solução final apresentasse 50 mg/mL de tiletamina, 50
434 mg/mL de zolazepam, 80 mg/mL de cetamina e 20 mg/mL de xilazina (KO et al., 1993b;
435 LEWANDOWSKI et al., 2002; WILLIANS et al., 2002; CISTOLA et al., 2004; CHEN;
436 YEOH, 2005). A recomendação do fabricante é que o liofilizado de tiletamina-

437 zolazepam, após reconstituído com 5 mL de água para injeção, seja descartado em quatro
438 dias, quando mantido em temperatura ambiente e em 14 dias quando mantido sob
439 refrigeração. No estudo de KO et al. (1993b), a combinação de TCX apresentou
440 consistente efeito anestésico após um período de 105 dias mantida sob temperatura
441 ambiente. No presente estudo, a solução, após reconstituição, foi mantida por um período
442 máximo de sete dias sob refrigeração, sendo examinada em todas as ocasiões, em relação
443 à formação de precipitados. Adicionalmente, não houve diferença significativa entre os
444 grupos no tempo desde a diluição até a utilização da solução, o que permite sugerir que,
445 se houve eventual perda de potência de algum dos constituintes da solução, esse efeito foi
446 o mesmo para os dois grupos. No momento T2, houve redução significativa da FC em
447 ambos os tratamentos, em relação aos valores basais. Embora a cetamina e a tiletamina
448 tenham efeitos farmacológicos simpaticomiméticos os quais resultam em aumento da FC
449 (HASKINS et al., 1985) e possível atividade antagonista em receptores muscarínicos
450 (HIROTA; LAMBERT, 1996), a redução da FC nesse estudo pode ser explicada pela
451 administração de xilazina que reduz a liberação pré-sináptica de noradrenalina,
452 favorecendo a atividade do sistema nervoso parassimpático a nível central, e por meio de
453 reflexos dos barorreceptores carotídeos, produz bradicardia frente ao aumento da pressão
454 arterial, decorrente do aumento da RVS (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005;
455 RANKIN, 2015). Independentemente de a bradicardia ter sido menos pronunciada devido
456 a administração concomitante de anestésicos dissociativos (CHANGMIN et al., 2010), as
457 observações a respeito da FC no presente estudo corroboram com o estudo em cães de
458 Chen e Yeoh (2005), no qual, os efeitos simpaticomiméticos dos anestésicos dissociativos
459 parecem ter sido antagonizados pela bradicardia causada pela xilazina. Semelhante a
460 outros opioides, a bradicardia causada pela administração da metadona pode ser atribuída
461 ao aumento do tônus vagal que ocorre a nível central (HELLEBREKERS et al., 1989). A
462 metadona, quando administrada isoladamente em cães, promoveu bradicardia dose
463 dependente (MAIANTE et al., 2008; MANEGHETI et al., 2014) e as alterações
464 hemodinâmicas decorrentes da sua administração foram mais pronunciadas quando
465 administrada concomitantemente com o isoflurano (GAROFALO et al., 2012a). Por outro
466 lado, a administração IM em cães da associação da metadona (0,5 mg/kg) à xilazina (0,5
467 mg/kg) resultou em valores de FC e incidência de bradicardia similares à xilazina
468 isoladamente (1 mg/kg) (MONTEIRO et al., 2008). O presente estudo é o primeiro a
469 relatar os efeitos do protocolo TCX sobre a PA em cães. Os valores médios de PAS
470 apresentaram-se elevados em relação aos valores fisiológicos no basal, em ambos os

471 grupos (ACIERNO et al. 2018). Levando em consideração que as mensurações de PAS
472 foram realizadas conforme recomendado na literatura disponível (BROWN et al. 2007) e
473 que todos os cães selecionados para o estudo estavam clinicamente saudáveis, é provável
474 que as altas médias de PAS no momento basal possam ser justificadas pelo estresse da
475 manipulação física e pela mudança de rotina, os quais podem acarretar aumento de
476 catecolaminas endógenas (BEERDA et al., 1997) e consequente aumento da PA. Essa
477 hipótese é reforçada pelo fato de que os animais não passaram por período de aclimação.
478 No presente estudo, o estímulo cirúrgico não resultou em aumento da PAS, considerando
479 que não houve diferença significativa dos momentos T3 ao T6, em ambos os grupos, em
480 relação a T2. Após a administração do tratamento e no decorrer da cirurgia, as médias de
481 PAS mantiveram-se elevadas em ambos os grupos, o que provavelmente ocorreu em
482 função dos efeitos simpaticomiméticos da tiletamina e cetamina, mediados pelo sistema
483 nervoso central, que promovem aumento da PA (HASKINS et al., 1985).
484 Adicionalmente, os agonistas α_2 adrenérgicos provocam aumento RVS, resultando em
485 elevação da PA (ALVAIDES et. al., 2008; RANKIN, 2015). Embora a administração de
486 xilazina IM esteja relacionada com o aumento da RVS, a fase hipertensiva que ocorre
487 após a administração de xilazina IV (1,0 mg/kg) pode não ser observada (KLIDE et al.,
488 1975; HASKINS et al., 1986). No presente estudo, menores doses de xilazina IM foram
489 administradas nos cães (0,4 – 1,0 mg/kg). Em um estudo prévio, a PAS não aumentou
490 significativamente após a administração de xilazina na dose de 1,0 mg/kg IM
491 (MONTEIRO 2008). No entanto, efeitos hemodinâmicos dos agonistas α_2 adrenérgicos
492 estão relacionados a dose de administração e doses mais altas administradas IM (2,0
493 mg/kg) provavelmente acarretam estimulação mais pronunciada de adrenoreceptores
494 periféricos e consequentemente maior vasoconstrição (ILBACK; STALHANDSKE,
495 2003). Em ambos os grupos, os valores médios de PAS caracterizaram hipertensão, com
496 moderado risco de injúria a órgãos alvo (160 – 179 mm Hg) e hipertensão severa, com
497 alto risco de injúria a órgãos alvo (≥ 180 mm Hg). No entanto, deve-se levar em
498 consideração que, na maioria dos casos, os danos a órgãos alvo decorrem em função da
499 exposição por longos períodos de tempo à hipertensão sistêmica (ACIERNO et al., 2018).
500 No presente trabalho, nenhum animal apresentou apneia. Porém, a frequência respiratória
501 reduziu em ambos os grupos após a aplicação do tratamento. Nos grupos TCX e TCXM,
502 os animais apresentaram reduções da FR de 40% e 62%, respectivamente, no momento
503 T2 em relação ao basal. Embora não tenha reduzido significativamente no grupo TCX,
504 configurou uma redução importante, tendo em vista que no momento T2, esta foi reduzida

505 praticamente pela metade quando comparada ao basal. No estudo de Chen e Yeoh (2005),
506 foi observado redução significativa da frequência respiratória em cães que receberam o
507 protocolo anestésico TCX, corroborando com o nosso estudo. Adicionalmente,
508 observaram significativa redução da frequência respiratória em cães que receberam TCX,
509 em relação aos que receberam o protocolo tiletamina-zolazepam isoladamente, apesar das
510 doses de tiletamina-zolazepam serem maiores quando administradas isoladamente (5,0
511 mg/kg) do que quando administradas em combinação com a cetamina e xilazina (1,0
512 mg/kg). Esses resultados sugerem que, de fato, a xilazina e/ou cetamina, contribuíram
513 para essa redução. Cães que receberam a combinação de TCX tiveram redução em torno
514 de 50% da FR dois minutos após a administração do tratamento, enquanto cães do grupo
515 tiletamina-zolazepam mantiveram a frequência inalterada em relação ao basal no mesmo
516 momento (CHEN; YEOH, 2005). A redução na FR, isoladamente, não caracteriza
517 depressão respiratória. Porém, além da diminuição dos valores de FR, houveram valores
518 de SpO₂ inferiores a 93% na maioria dos animais (60%) do presente estudo, o que sugere
519 que a administração do tratamento causou depressão respiratória e hipoventilação.
520 Preconizou-se a suplementação com oxigênio quando os valores de SpO₂ atingiram
521 valores inferiores a 93%, valor esse associado a PaO₂ de aproximadamente 70 mmHg em
522 cães (CAMBIER et al., 2004). Sugere-se que todos os fármacos presentes na combinação
523 TCX tenham contribuído de alguma maneira para a depressão respiratória dos cães.
524 Estudos prévios relatam que a administração de tiletamina-zolazepam (3 mg/kg IM, 5
525 mg/kg IV e 10 mg/kg IM) promoveu diminuição da PaO₂ e elevação da PaCO₂ em cães
526 (CULLEN; REYNOLDSON, 1997; SAVVAS et al., 2005). Essas mudanças ocorrem nos
527 primeiros 5-10 minutos e demonstraram ser transitórias, causando mínimas alterações no
528 status acidobásico (SAVVAS et al., 2005). O uso de doses clínicas de xilazina em cães
529 reduz a frequência respiratória e quando doses mais altas são administradas (1,0 mg/kg),
530 ocorre diminuição do aporte de O₂ para os tecidos e diminuição da ventilação minuto
531 (HASKINS et al., 1986). A cetamina administrada isoladamente (40 mg/kg IM) não
532 causou depressão respiratória importante em cães (SOLIMAN et al., 1975). Contudo,
533 pode ocorrer depressão respiratória significativa quando administrada com outros
534 fármacos depressores do SNC (BERRY, 2015). Portanto, a partir dessas observações, a
535 suplementação de O₂ a 100% por meio de máscara para os pacientes pode ser considerada
536 vantajosa, devido à potencial depressão respiratória que o protocolo anestésico TCX pode
537 promover. Embora não estatisticamente significativo, um maior número de animais do
538 grupo TCXM (75%) precisou de suplementação de O₂ em comparação ao grupo TCX

539 (43%). Os opioides causam depressão respiratória dose dependente e, no geral, doses
540 clinicamente relevantes produzem mínimos efeitos na maioria das espécies veterinárias
541 (GRIMM et al., 2005; KUKANICH; WIESE, 2015). Entretanto, a administração
542 concomitante de opioides com outros anestésicos pode ocasionar a um quadro de
543 depressão respiratória, o que não constitui uma contraindicação para o seu uso, desde que
544 o monitoramento do paciente seja apropriado (KUKANICH; WIESE, 2015). Cabe
545 ressaltar também que, embora os animais SRD representem os mais frequentes em
546 ambos os grupos, o grupo TCXM apresentou um maior número de cães braquicefálicos
547 quando comparado ao grupo TCX. Animais braquicefálicos comumente apresentam
548 irregularidades anatômicas como alongamento do palato mole, hipoplasia de traquéia,
549 narinas estenosadas e podem apresentar calapso de traquéia, anormalidades que impedem
550 o fluxo de ar por entre as vias aéreas superiores (MONNET, 1993; NELSON; COUTO,
551 2001). Sugere-se que esse dado possa ter contribuído para que um maior número de
552 animais do grupo TCX necessitasse de suplementação de O₂. No presente estudo, não foi
553 realizada avaliação hemogasométrica com o propósito de obter acurado status de
554 ventilação e oxigenação dos animais. O oxímetro de pulso (SpO₂) é considerado um
555 parâmetro substituto para saturação de oxigênio na hemoglobina (SaO₂), que é um
556 indicador clínico para a PaO₂, já que os valores pulmonares que determinam a PaO₂
557 também determinam a SaO₂ (HASKINS, 2015). No entanto, embora em condições
558 clínicas, as leituras do oxímetro de pulso possam ser acuradas (BARTON et al., 1997),
559 elas podem ser erroneamente baixas e inexatas por padrões menores de fluxo pulsátil,
560 diferenças na dispersão da absorção de luz no tecido e artefato de movimento
561 (TREMPER; BARKER, 1989; HASKINS 2015). No presente estudo, com a
562 suplementação de O₂ por máscara facial, os valores de SpO₂ tenderam a aumentar em
563 direção a valores normais, corrigindo a hipoxemia, o que sugere que os valores baixos de
564 SpO₂ eram acurados. Não obstante, a suspeita de hipoxemia, deve ser confirmada com a
565 gasometria arterial quando necessário (HASKINS, 2015). No período de recuperação
566 anestésica, os tempos do fim da cirurgia, até os decúbitos esternal e quadrupedal, foram
567 em média 40 minutos e 70 minutos, respectivamente, independentemente do tratamento
568 recebido. Os resultados diferem dos encontrados por Chen e Yeoh (2005), nos quais os
569 cães que receberam o protocolo anestésico TCX IV levaram em média 23 minutos e 30
570 minutos, para adotarem os decúbitos esternal e quadrupedal, respectivamente, após a
571 aplicação do protocolo TCX. Os maiores tempos no nosso estudo são justificados pelos
572 animais terem recebido uma maior dose/volume total de TCX, o que aumenta a dose

573 correspondente de cada anestésico presente na combinação, aumentando o tempo de
574 recuperação (CISTOLA et al., 2004; PALMONES et al., 2009). É importante salientar
575 que no estudo de Chen e Yeoh (2005), os cães que receberam o TCX adotaram os
576 decúbitos esternal e quadrupedal em menor período de tempo do que aqueles que
577 receberam o protocolo tiletamina-zolazepam, sugerindo que a xilazina não aumenta o
578 tempo de recuperação anestésica quando associada ao protocolo. Todos os animais do
579 presente estudo apresentaram pelo menos um comportamento característico da
580 recuperação da anestesia dissociativa (LIN, 2007; WHITE et al., 1982). O
581 comportamento de maior ocorrência em ambos os grupos foi o de balançar a cabeça de
582 um lado para outro (64%), seguido da hiperreflexia/ sensibilidade ao toque (30%) e
583 mímica de lambedura (27%). Cães que recebem a combinação de tiletamina-zolazepam
584 podem apresentar efeitos adversos evidentes dos anestésicos dissociativos durante a
585 recuperação anestésica, devido a meia vida da tiletamina (1,3 hora) em cães ser maior do
586 que a meia vida do zolazepam (1 hora) e, quanto maior a dose, maior a probabilidade de
587 uma recuperação anestésica tumultuada (LIN et al., 1992 ; TRACY et al. 1988). O
588 presente estudo apresenta limitações. A inexistência de dados hemogasométricos impede
589 a avaliação precisa dos efeitos do TCX e TCXM sobre gases sanguíneos. A utilização da
590 lidocaína em momentos distintos durante a cirurgia, baseado na resposta após a
591 administração da primeira dose de TCX, representa um fator de confusão. A utilização
592 do doppler para mensuração da PAS teve a acurácia reduzida em cães hipertensos
593 (GAROFALO et al., 2012b). A utilização de pressão arterial invasiva representaria maior
594 acurácia e traria contribuição adicional por fornecer valores de pressão arterial média e
595 diastólica. Finalmente, o presente estudo foi delineado para determinar a DE50 do TCX
596 frente à incisão cirúrgica da pele e tecido subcutâneo. A avaliação da resposta ao estímulo
597 visceral foi um objetivo secundário que ficou limitado pelas variáveis de confusão
598 (complementações de TCX e administração de anestesia local).

599 **CONCLUSÃO**

600 A DE50 das combinações anestésicas TCX e TCXM para prevenir o movimento de cães
601 frente ao estímulo nociceptivo de incisão pré-escrotal da pele e tecido subcutâneo é $0,024$
602 $\pm 0,004$ mL/kg e $0,022 \pm 0,005$ mL/kg, respectivamente. Os protocolos demonstram ser
603 alternativa para rápida contenção química quando administrados em doses próximas à
604 DE50. As combinações anestésicas TCX e TCXM isoladamente não são adequadas para
605 realização de orquiectomia em cães tendo em vista à necessidade de associação de

606 anestésico local. A associação de 0,3 mg/kg de metadona ao TCX não reduz a DE50 do
607 TCX em cães, mas reduz o número de complementações e dose total necessária para
608 concluir a cirurgia de orquiectomia. As combinações anestésicas TCX e TCXM
609 promovem hipertensão, diminuição da frequência cardíaca, frequência respiratória e
610 SpO₂. Devido os protocolos terem potencial de causar depressão respiratória, a
611 suplementação de O₂ a 100% por meio de máscara é vantajosa. Todos os cães apresentam
612 comportamentos adversos evidentes dos anestésicos dissociativos no período de
613 recuperação anestésica, independente da combinação anestésica que recebem (TCX ou
614 TCXM), o que sugere que a associação de 0,3 mg/kg de metadona não tem influência na
615 qualidade da recuperação anestésica dos pacientes que recebem TCX.

616 **APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E BIOSSEGURANÇA**

617 O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da
618 Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) registrado sob o protocolo 34339.

619 O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de
620 Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

621

622

623

624

625

626

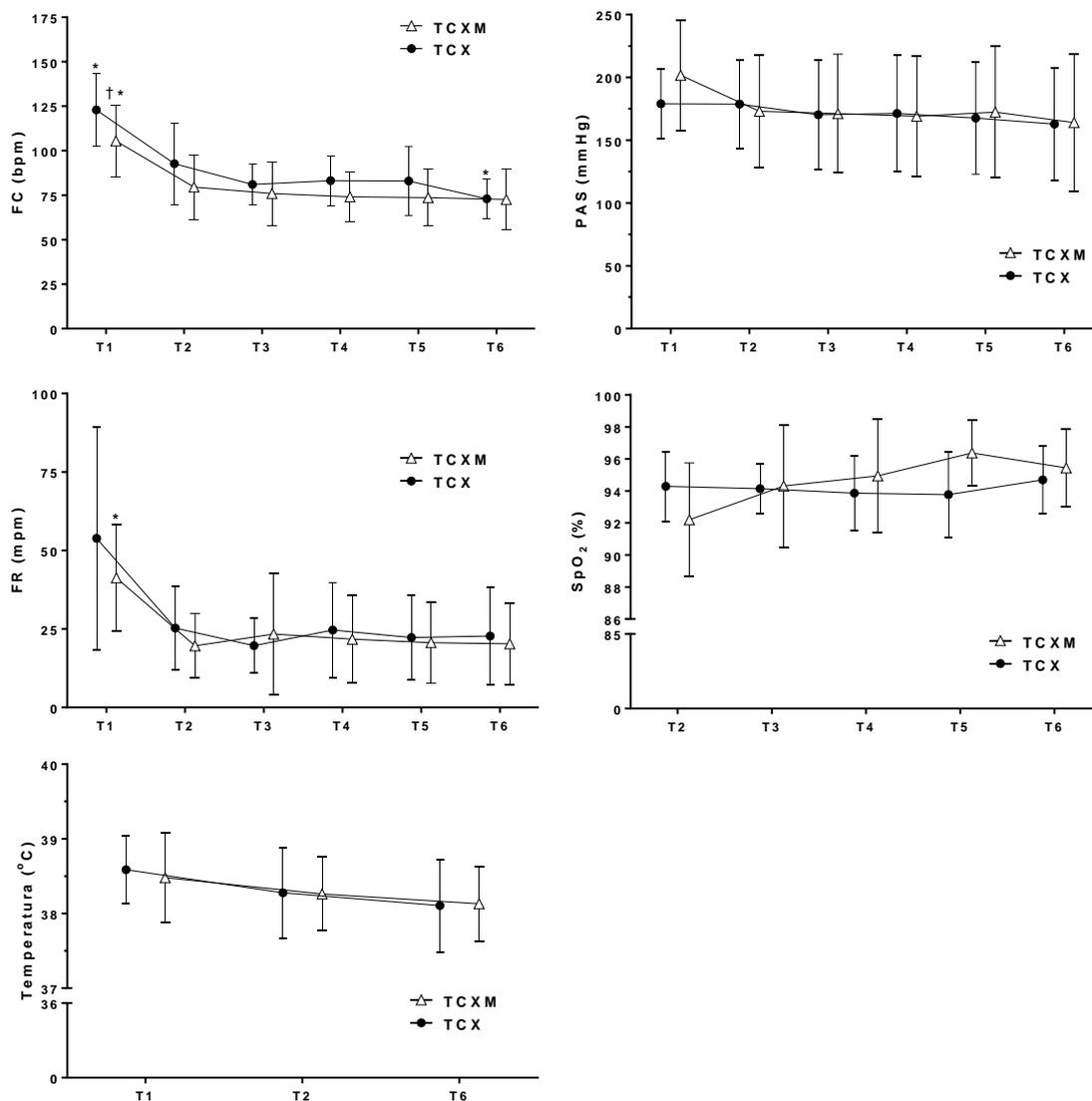
627

628

629

630

631



632
 633 **Figura 1:** Representação gráfica dos valores médios (\pm DP) das variáveis cardiorrespiratórias
 634 (frequência cardíaca: FC; pressão arterial sistólica: PAS; frequência respiratória: FR; saturação
 635 periférica de oxigênio na hemoglobina: SpO₂) e temperatura retal em 30 cães submetidos à
 636 cirurgia de orquiectomia. Os animais receberam a combinação anestésica tiletamina-zolazepam-
 637 cetamina-xilazina (grupo TCX; n=14) ou tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina associada à
 638 metadona (grupo TCXM; n=16).
 639