

AValiação DOS EFEITOS DA BUPRENORFINA SOBRE A ANESTESIA INDUZIDA PELA ASSOCIAÇÃO DE QUETAMINA E XILAZINA EM RATOS¹

Fernanda C. SOUZA³; Erica E. T.S. HUCKE²; Flávio MASSONE²

¹ Projeto de Pesquisa - Bolsa de Iniciação Científica FAPESP (Proc.no. 03/09205-2)

² Aluna do Curso de Medicina Veterinária da UNIFEQB, São João da Boa Vista/SP.

³ Docente do Curso de Medicina Veterinária da UNIFEQB, São João da Boa Vista/SP.

RESUMO: O estudo de técnicas anestésicas em roedores tem ganhado cada vez mais importância tanto para pesquisa como na clínica veterinária. Assim sendo, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a possível contribuição da buprenorfina na associação anestésica xilazina mais quetamina em ratos. Após a avaliação dos parâmetros utilizados nos períodos de indução, manutenção e recuperação, demonstrou-se que o uso do opióide levou a um plano cirúrgico de maior qualidade e segurança, sendo recomendável este tipo de associação.

PALAVRAS-CHAVE: buprenorfina, quetamina, xilazina

INTRODUÇÃO

O estudo da anestesia em animais de laboratório tem ganhado uma importância crescente uma vez que estes animais utilizados como animais de experimentação tem sido cada vez mais adotados como animais de companhia, com casuística maior em clínicas veterinárias. Além disso, é fato que procedimentos cirúrgicos são muitas vezes utilizados em procedimentos experimentais em muitos laboratórios de pesquisa. Os anestésicos injetáveis são os mais utilizados nestas espécies, devendo-se considerar seu volume e via de administração (Thurmon, 1996).

O anestésico ideal é aquele que induz hipnose, analgesia, amnésia e relaxamento muscular, porém até o momento não se dispõe de um só fármaco que preencha perfeitamente todos estes requisitos de forma equilibrada (Spinosa, 1999). Deste modo, é importante o uso da medicação

pré-anestésica (MPA) e das associações dos fármacos, que devem também levar em consideração o tipo de procedimento cirúrgico a ser realizado. Pelo fato de se encontrar inúmeras associações anestésicas que podem ser utilizados nestas espécies, se fazem necessários estudos sobre associações anestésicas. Atualmente, tem sido muito empregado para anestesia nessas espécies, a associação entre um agente dissociativo (quetamina) e um fármaco de ação miorelaxante, analgésico e sedativo (xilazina), característica de uma neuroleptoanalgesia (Massone, 1999). A xilazina causa sedação, hipnose e relaxamento muscular. Os efeitos periféricos são caracterizados por bradicardia, bloqueio cardíaco de segundo grau, pois é uma agonista α_2 -adrenérgico. Já a quetamina, provavelmente interage com os receptores colinérgicos centrais atuando

UNIFEQB - Setembro de 2004

como antagonista. A quetamina diminui ou altera a resposta do SNC a impulsos sensitivos sem bloquear o tronco cerebral e as vias medulares. Ocorre depressão no tálamo, centros dolorosos e, muito pouco, no sistema reticular mesencefálico. No entanto, em áreas subcorticais e no hipocampo, causa ativação. A ação anestésica e a analgesia são atribuídas ao bloqueio da condução de impulsos dolorosos ao tálamo e áreas corticais. Dessa forma, a associação de quetamina-xilazina é recomendada devido à abolição do efeito depressor profundo provocado pela xilazina bem como a abolição da catatonia que a quetamina produz (Spinosa, 1999). A quetamina sozinha ou associada com diazepam ou xilazina tem sido usada em várias espécies como cobra, tartarugas, lagartos, pássaros, cães, gatos, ferrets, ratos, camundongos, hamsters entre outros. A quetamina sozinha apresentou limitações no uso na maioria das espécies, mas em associações anestésicas apresentou vantagens (Green et al., 1981). Erhart et al. (1984) relatam que das três associações anestésicas estudadas em ratos (pentobarbital, quetamina com xilazina e carfentanil com etomidato) a associação de quetamina com xilazina foi considerada a melhor. Curl e Peters (1983) determinaram que 50-200 mg/kg de quetamina com 10 mg/kg de xilazina, quando dados associados por via intraperitoneal, deram um resultado satisfatório para uma anestesia geral. Embora a associação xilazina/quetamina possa ser utilizada nesta espécie, observa-se ainda que ela pode ser pouco eficiente em produzir um plano anestésico profundo e tranqüilo, com bom grau de analgesia e relaxamento muscular. A buprenorfina não é considerada um

agente narcótico sendo um agonista parcial de receptores μ , que produz potente analgesia e cuja duração varia de 4 a 12 horas. Este fármaco proporciona uma boa ação sedativa, uma depressão cardíaca mínima e quando associada a tranqüilizantes pode causar depressão respiratória (Gades et al., 2001; Martin et al., 2001; Massone, 1999). O uso deste alivia eficazmente a dor de moderada à grave, associada a procedimentos cirúrgicos abdominais, torácicos, ortopédicos, bem como a histerectomia. O efeito analgésico da buprenorfina é cerca de 30 vezes maior do que a morfina e sua duração é mais longa (Spinosa, 1999).

Portanto, o projeto de pesquisa apresentado tem como objetivo avaliar dois diferentes tipos de associações anestésicas e a contribuição que a adição da buprenorfina possa ter, levando com isso a melhora da anestesia dissociativa induzida pela quetamina. No presente trabalho apresentamos os resultados parciais obtidos até o momento, que envolvem dois grupos experimentais, quais sejam, o grupo controle (quetamina mais xilazina) e o grupo pré-tratado com buprenorfina (quetamina mais xilazina mais buprenorfina).

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados ratos Wistar obtidos no Biotério da Faculdade de Medicina Veterinária FIFEOB. Os animais foram alojados em biotério de temperatura controlada (20 a 23°C) com ciclos de luz de 12 h de claro/escuro, com luz ligada às 6:00 h. Água e comida foram retirados duas horas antes do experimento. Todos os procedimentos experimentais observaram as normas relativas ao uso de animais de

experimentação da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Veterinária UNIFEOB.

A administração dos fármacos foi realizada sempre pela via intramuscular, utilizando-se os fármacos: xilazina, quetamina e buprenorfina. Foram mensurados a frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão parcial de CO₂ mensurado no fim da expiração (ETCO₂), saturação de O₂ (SatO₂), temperatura gengival (TG), pressoalgiometria, tônus postural (reflexo de endireitamento), período de latência, período hábil anestésico e o período de recuperação.

Todos os parâmetros foram mensurados nos momentos M0 (animal íntegro sem nenhum fármaco e imediatamente antes da tranquilização), M1 (decorridos 15 minutos de M0), M2 (decorridos 15 minutos de M1), M3 (decorridos 30 minutos de M1), M4 (decorridos 45 minutos de M1), M5 (decorridos 60 minutos de M1), M6 (decorridos 75 minutos de M1), M7 (decorridos 90 minutos de M1), M8 (decorridos 105 minutos de M1), M9 (decorridos 120 minutos de M1), M10 (decorridos 135 minutos de M1).

Foram utilizados um total de 20 ratos divididos em dois grupos experimentais descritos a seguir:

Grupo 1: foi empregada uma associação de xilazina a 2% com quetamina a 5% nas doses de 5 mg/kg e 60 mg/kg, respectivamente, pela via intramuscular.

Grupo 2: foi empregada uma associação de xilazina a 2% com quetamina a 5% nas doses de 5 mg/kg e 60 mg/kg, respectivamente, junto com buprenorfina a 0,3mg/ml na dose de 3 mg/kg, pela via intramuscular.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o registro e avaliação dos parâmetros propostos, foram observadas diferenças significantes entre os grupos experimentais. Assim, foram observados os efeitos do acréscimo da buprenorfina sobre a já conhecida associação anestésica composta por xilazina e quetamina. Em primeiro lugar, a avaliação dos valores médios da frequência cardíaca dos animais anestesiados com xilazina, quetamina e buprenorfina comparados com aqueles anestesiados com xilazina e quetamina, revelou que a buprenorfina parece contribuir para uma maior estabilidade neste parâmetro, uma vez que no grupo que não foi tratado com a mesma, a frequência cardíaca aumentou e diminuiu várias vezes (ANOVA de Medidas Repetidas, Figura 1).

Com relação à frequência respiratória, a avaliação dos valores médios revelou uma maior intensidade de depressão respiratória no grupo pré-tratado com buprenorfina em relação ao controle (ANOVA de Medidas Repetidas, Figura 2). Quanto à pressão parcial de gás carbônico exalado (ETCO₂) não foram observadas diferenças significantes entre o grupo pré-tratado com buprenorfina e o controle. No entanto, observou-se que os valores obtidos de ETCO₂ foram muito baixos comparados àqueles tidos como padrão em ratos acordados ou anestesiados (THURMON et al., 1996).

Em relação à temperatura gengival, não foram observadas diferenças significantes. A temperatura gengival é inferior à temperatura retal, que não foi mensurada neste experimento. Em relação à pressoalgiometria e avaliação do tônus postural, também não foram encontradas diferenças significantes entre os animais

pré-tratados com buprenorfina e o controle. Finalmente, não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos estudados com relação ao período de latência, período hábil de tranquilização e período de recuperação. Os resultados obtidos mostram que embora as diferenças estatísticas não sejam robustas, o acréscimo da buprenorfina à associação anestésica de xilazina mais quetamina pode ser vantajosa. Neste sentido, obter uma indução, manutenção e recuperação da anestesia de forma mais tranqüila para o animal são indicativos de melhor qualidade anestésica. Assim, se avaliarmos o resultado obtido a partir da mensuração da frequência cardíaca, que sugere uma menor variação da frequência cardíaca durante a anestesia e um menor impacto inicial sobre a mesma, concluímos que ocorre diminuição ou alteração dos efeitos colaterais relacionados com o sistema cardiovascular. Por outro lado, a adição da buprenorfina pode causar uma depressão respiratória com maior intensidade, efeito colateral característico do uso de opióides. Este fato também pode estar relacionado às altas taxas de saturação de oxigênio que foram encontradas durante o procedimento experimental, uma vez que o oxigênio pode deprimir a respiração, o que pode também ser decorrente da utilização da xilazina. O fato de não ter sido observada hipotermia pode ser considerado positivo em relação à qualidade da anestesia, porém uma vez que mensuramos a temperatura gengival, este fato pode ter sido consequência da vasodilatação periférica causada pela administração de xilazina, que poderia interferir com a observação de uma hipotermia causada pela anestesia.

Na avaliação da pressoalgiometria, mesmo não tendo sido encontradas diferenças significantes, observou-se que as curvas do grupo pré-tratado com buprenorfina apresentou uma tendência ao aumento da analgesia em função do uso do opióide. Este fato pode ser reforçado pela observação direta dos animais, que se apresentaram mais tranqüilos durante o procedimento experimental e principalmente durante o período de recuperação, que se deu sem sobressaltos. Então, embora os períodos de latência, hábil e de recuperação não sejam modificados quanto à sua duração, estas observações sugerem um ganho com relação ao procedimento anestésico. Finalmente, com relação à mensuração da pressão parcial de gás carbônico, pudemos observar que os valores obtidos são praticamente a metade daqueles que seriam esperados. A dificuldade em registrar este parâmetro deve estar relacionada com o tamanho dos animais e, portanto, com o pequeno volume pulmonar, o que torna o aparelho, utilizado em outras espécies e no homem, mais difícil de ser utilizado em ratos.

CONCLUSÃO

Em função dos resultados obtidos até o presente momento, concluímos que a adição da buprenorfina à associação anestésica quetamina mais xilazina deve ser recomendada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MASSONE, F. *Anestesiologia Veterinária: Farmacologia e Técnicas* 4ª ed. Rio de Janeiro; cap.: 2; 10: Editora Guanabara Koogan, 1999.

- SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 2º ed. Rio de Janeiro; cap.:10; 15: Editora Guanabara Koogan, 1999.
- THURMON, John C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON; G. J. **Lumb and Jones' veterinary anesthesia**. 3º ed. Williams & Wilkins; cap.: 21, 1996.
- CURL, J. L.; PETERS, L. L. Ketamine hydrochloride and xylazine hydrochloride anaesthesia in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). **Laboratory animals**, v. 17, p. 290-293, 1983.
- ERHARDT W.; HEBESTEDT A.; ASCHENBRENNER G.; PICHOTKA B.; BLUMEL G. A comparative study with various anesthetics in mice (pentobarbitone, ketamine-xylazine, carfentanyl-etomidate). **Resp. Exp. Med.** v. 184, p. 159-169, 1984.
- GADES, N. M.; DANNEMAN, P. J.; WIXSON, S. K.; TOLLEY, E. A. The magnitude and duration of the analgesic effect of morphine, butorphanol and buprenorphine in rats and mice. **Laboratory animals**, v. 7, p. 40-42, 2001.
- GREEN C.J.; KNIGHT J.; PRECIOUS S.; SIMPKIN S.; Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience. **Laboratory animals**, v. 15, p. 163-170, 1981.
- MARTIN, L. B.; THOMPSON, A. C.; MARTIN, T.; KRISTAL, M. B. Analgesic efficacy of orally administered buprenorphine in rats. **Comp. Med.**, v. 51, n. 1: p. 43-48, 2001.

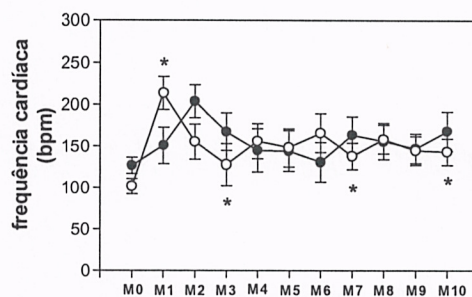


Figura 1. Frequência cardíaca (bpm) registrada a cada 15 minutos, de ratos anestesiados com xilazina e quetamina sem ($n=10$, círculos brancos) ou com buprenorfina ($n=10$, círculos pretos). Médias \pm respectivos erros padrões. *indica diferenças significantes ($P<0,05$) em relação a M0, ANOVA de Medidas Repetidas

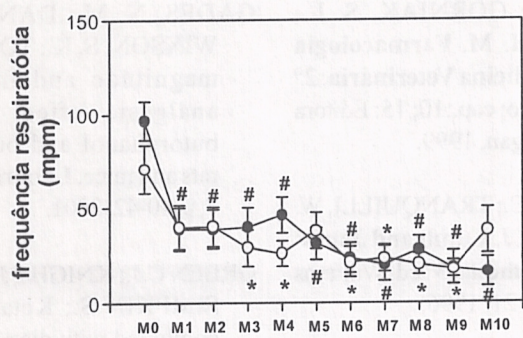


Figura 2. Frequência respiratória (mpm) registrada a cada 15 minutos, de ratos anestesiados com xilazina e quetamina sem (n= 10, círculos brancos) ou com buprenorfina (n= 10, círculos pretos). Médias \pm respectivos erros padrões. *# indicam diferenças significantes ($P < 0,05$) em relação a M0, ANOVA de Medidas Repetidas.