

# MODELO DE ANESTESIA GERAL INTRAMUSCULAR EM COELHOS, PARA CIRURGIA EXPERIMENTAL\*

HENRI CHAPLIN RIVOIRE\*\*  
DJALMA JOSÉ FAGUNDES\*\*\*  
MARIA DO CARMO F. TRAVERSI\*\*\*\*  
PAUL G. KINAS\*\*\*\*\*

## RESUMO

A anestesia geral de pequenos animais para cirurgia experimental é uma das dificuldades encontradas pelos pesquisadores. Este trabalho tem o objetivo de demonstrar àqueles que utilizam coelhos em cirurgia experimental e não estão habituados com técnicas anestésicas, ou não possuem aparelhos de anestesia apropriados, um modelo de anestesia e analgesia intramuscular, simples e fácil de executar, mas com a segurança necessária para a realização dos procedimentos operatórios e com duração média suficiente, mostrando-se altamente eficaz.

**PALAVRAS-CHAVES:** anestesia, analgesia, coelhos, cirurgia

## ABSTRACT

Full anesthesia of small animals for experimental surgery is one of the difficulties for researchers. This work has the purpose of demonstrating to researchers that use rabbits in experimental surgery but are not accustomed with anesthetic techniques, or does not have devices for appropriate anesthesia, a model of anesthesia and analgesia, intramuscular, simple and easy, but with the necessary safety for the surgical procedures and with enough average duration, and highly effective.

**KEYWORDS:** anesthesia, analgesia, rabbits, surgery

## 1 – INTRODUÇÃO

A utilização de coelhos em cirurgia experimental muitas vezes é limitada pela dificuldade das técnicas anestésicas, sendo o coelho um animal de resposta muito lábil e com grande instabilidade às dosagens anestésicas. Apresenta grande dificuldade para intubação endotraqueal

---

\* Trabalho realizado na disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental – Dep. de Cirurgia – FURG – RS

\*\* Professor do Dep. de Cirurgia – FURG; Mestre em Cirurgia – UNIFESP – EPM; e-mail: henri@mikrus.com.br

\*\*\* Professor e coordenador do PPG em Cirurgia e Experimentação – UNIFESP – EPM; Doutor em Cirurgia – UNIFESP – EPM.

\*\*\*\* Médica veterinária, técnica do Biotério Convencional Controlado da FURG.

\*\*\*\*\* Professor do Dep de Matemática – FURG; Doutor em Estatística – UBC, Canadá.

em mãos inexperientes, e muitas vezes ocorre óbito na tentativa de manutenção do plano anestésico cirúrgico<sup>3</sup>.

A anestesia geral é de eleição para os procedimentos operatórios experimentais, assim como a analgesia destes animais, e a manutenção do plano anestésico para que não exista dor e sofrimento durante o experimento<sup>3</sup>.

Os animais devem ser submetidos a medicação pré-anestésica para que ocorra relaxamento e pequena sedação antes da indução da anestesia. Para esta finalidade optamos por usar diazepam, que é um benzodiazepínico. Para a anestesia geral intramuscular utilizamos uma combinação de cloridrato de tiletamina, anestésico geral da família das ciclohexanonas, e cloridrato de zolazepam, tranquilizante e miorelaxante da família dos benzodiazepínicos. E como analgésico foi utilizado citrato de fentanila<sup>9</sup>.

A tiletamina foi descrita pela primeira vez em 1969. É uma substância que pertence à mesma categoria farmacológica da fenciclidina e da quetamina. É um agente anestésico dissociativo que produz uma anestesia do tipo cataleptóide, com uma analgesia muito rápida, de duração superior à da anestesia propriamente dita<sup>14</sup>.

Após uma injeção intramuscular única, o pico sérico de tiletamina é atingido dentro de três minutos e a meia vida obtida é de 75 a 150 minutos, dependendo do animal. Seu metabolismo é hepático e a eliminação ocorre por via urinária, essencialmente sob a forma de compostos inativos. A eliminação total (100% da dosagem injetada) ocorre após oito horas da injeção do fármaco<sup>14</sup>.

Experimentos em várias espécies animais demonstram que a tiletamina não apresenta efeitos mutagênicos, teratogênicos ou embriotóxicos<sup>14</sup>.

Sob vários aspectos, a farmacodinâmica da tiletamina é similar à da quetamina, mas sua potência e duração de ação são intermediárias entre as da fenciclidina, a mais potente, e as da quetamina, a menos potente<sup>14</sup>.

O estado anestésico induzido por esta droga é caracterizado por uma evidência eletroencefalográfica (EEG) de dissociação entre o tálamo e o sistema límbico. Esse efeito parece ser produzido através da interrupção da transmissão ascendente da parte inconsciente para a parte consciente do cérebro, mais do que através de uma depressão generalizada de todos os centros cerebrais. Esse tipo de anestesia induz o animal a um estado cataleptóide no qual os olhos permanecem entre-abertos com um sutil nistagmo, e onde há persistência de reflexos pupilares, palpebrais e laríngeos, com graus variáveis de hipertonicidade ou movimentos reflexos músculo-esqueléticos,

independentemente do estímulo cirúrgico<sup>14</sup>.

O zolazepam é um derivado benzodiazepínico que apresenta propriedades tranqüilizantes e miorreaxantes. É um potente agente anticonvulsivante, com forte ação ansiolítica e depressora da atividade motora espontânea, mas com mínima depressão da função cardiorrespiratória<sup>14,11</sup>.

Os benzodiazepínicos provocam rápida indução e curta duração de ação, com ausência de efeitos analgésicos. São utilizados em medicina veterinária como modificadores do comportamento, como pré-medicamentos, como indutores de anestesia, como adjuvantes na neuroleptoanalgesia e como agentes anticonvulsivantes<sup>14</sup>.

Após administração intramuscular única de zolazepam (10 mg.Kg<sup>-1</sup>), o pico sérico é alcançado em três minutos e sua vida média é de 60 a 270 minutos de acordo com o tipo de animal. Seu metabolismo é hepático. A eliminação total ocorre em torno de oito horas, essencialmente sob a forma de metabólitos na urina<sup>14</sup>.

Assim como a tiletamina, experimentos em várias espécies demonstraram que o zolazepam não apresenta efeitos mutagênicos, teratogênicos ou embriotóxicos<sup>14,10</sup>.

Quando utilizada a combinação tiletamina/zolazepam, não se deve utilizar como pré-anestésico drogas da família das fenotiazinas – acepromazina, clorpromazina – pois seus efeitos cardiopressor e hipotérmico poderão ser prejudiciais<sup>14,12</sup>.

## **2 – OBJETIVOS**

O objetivo geral deste trabalho é demonstrar um modelo de anestesia geral utilizando a via intramuscular, em coelhos, que proporcione facilidade de execução, tenha segurança para ser manuseado por pesquisadores que não tenham habilidade em técnicas anestésicas mais sofisticadas, que proporcione um bom tempo de plano anestésico para a execução dos procedimentos operatórios experimentais e que não cause óbitos de animais durante a indução ou manutenção anestésica.

O objetivo específico é demonstrar um modelo de anestesia geral em coelhos por meio da via intramuscular, para cirurgia experimental.

## **3 – MATERIAIS E MÉTODOS**

Foram utilizados 20 coelhos (*Oryctolagus cuniculus*), fêmeas, com idade entre oito e dez meses, peso entre 3.700 e 4900 g, brancos, da linhagem Nova Zelândia, provenientes da Cabanha Nova Zelândia, do município de Guaíba-RS.

Os animais foram alojados em sala própria para criação de coelhos do biotério convencional controlado da FURG, por um período de 15 dias para adaptação, sob supervisão da médica veterinária responsável. Foram alimentados com ração peletizada própria para coelhos e receberam hidratação *ad libitum*.

Este experimento teve aprovação da Comissão de Ética do Departamento de Cirurgia da FURG e observou as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Foi estabelecido que os animais ficariam em jejum para líquidos e sólidos por um período de 12 horas antes da realização dos procedimentos.

Como pré-anestésico foi utilizado diazepam (Diazepan® 10 mg, solução injetável, Laboratório Cristália); como anestésico, uma combinação de cloridrato de tiletamina com cloridrato de zolazepam (Zoletil® 50, Laboratório Virbac do Brasil), e como analgésico, citrato de fentanila (Fentanil® 0,05 mg, Laboratório Cristália).

O Zoletil 50®, Figura 1, vem apresentado em dois frascos-ampolas, um contendo liofilizado com 125 mg de cloridrato de tiletamina, 125 mg de cloridrato de zolazepam e excipiente q.s.p. 660 mg; o outro com 5 ml de água esterilizada aprotogênica como diluente. A reconstituição deve ocorrer por ocasião do procedimento. Se sobrar anestésico no frasco, pode ser reaproveitado num período de até oito dias, desde que seja mantido refrigerado à 4º C, mantendo dessa maneira suas propriedades anestésicas. Este medicamento foi adquirido por compra em casas especializadas em produtos veterinários, com prescrição de médico-veterinário em receituário azul.



FIGURA 1 – Apresentação comercial do Zoletil 50®

O protocolo de utilização dos fármacos está descrito no quadro 1. O pré-anestésico, o anestésico e o analgésico foram injetados utilizando a via intramuscular nos *membri pelvini* (membros pélvicos) aleatoriamente.

QUADRO 1 – Dosagens dos medicamentos utilizados para a pré-anestesia, anestesia e analgesia.

<u>PRÉ-ANESTÉSICO</u>	<u>ANESTÉSICO</u>	<u>ANALGÉSICO</u>	<u>REFORÇO</u>
<b>DIAZEPAN 10</b>	<b>ZOLETIL 50</b>	<b>FENTANIL 0,05</b>	<b>1/3 DOSAGEM INICIAL DO ANESTÉSICO</b>
0,5 mg.Kg <sup>-1</sup>	25 mg.Kg <sup>-1</sup>	0,05 mcg.Kg <sup>-1</sup>	QUANDO NECESSÁRIO

O medicamento pré-anestésico foi injetado 15 minutos antes da indução anestésica, estando o animal ainda dentro da sua gaiola de alojamento. Passado esse tempo, foi levado para a sala de cirurgias, onde foi fixado em calha própria para procedimento operatório em coelhos, recebendo a injeção do anestésico e o analgésico, sendo cronometrado o tempo para estabelecer o plano anestésico cirúrgico desejado: estágio III – 3º plano, que era pesquisado pelo desaparecimento do reflexo ao estímulo doloroso interdigital (na membrana entre as unhas). Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos. O Grupo I (10 animais) foi submetido a procedimento cirúrgico intra-abdominal, sendo que o *peritoneum parietale* (peritoneo parietal) é a estrutura anatômica que apresenta maior grau de sensibilidade ao estímulo doloroso, e o Grupo II (10 animais) foi submetido a procedimento cirúrgico endoscópico em tubas uterinas por via transvaginal.

Ficou estabelecido que o reforço anestésico seria utilizado quando o animal apresentasse algum tipo de reatividade, e este seria equivalente a 1/3 da dosagem inicial do anestésico e repetido quantas vezes se fizessem necessárias.

Os animais, durante os procedimentos operatórios, ficaram monitorados pela médica veterinária, sendo observadas as freqüências respiratória e cardíaca, assim como a eliminação de secreções pela via respiratória superior, já que estes animais não foram atropinizados.

Após o procedimento operatório o animal era novamente alojado em sua gaiola e controlado o tempo para sua recuperação, e após 12 horas era liberada a ração e a hidratação oral.

O tempo anestésico considerado foi aquele entre a instalação do plano anestésico cirúrgico e a recuperação do animal com tendência a

levantar na gaiola.

O estudo estatístico foi realizado pelo Departamento de Matemática da FURG, que utilizou o teste de Student, o teste de Mann-Whitney e o teste Exato de Fischer.

#### 4 – RESULTADOS

TABELA 1 – Demonstrando o peso dos animais, doses do pré-anestésico, anestésico e analgésico, e reforços, assim como os tempos da operação e da anestesia.

	PESO1	DIAZEP	HORA1	ZOLETIL	HORA2	REFOR	FENTAN	PLANO	DUROPE	TEPANE
GI-01	4.700	0,47 mL	08:35	1,17 mL	09:10	0,0 mL	0,2 mL	09:30	0,20 h	1:00 h
GI-02	4.600	0,46 mL	09:30	1,15 mL	09:53	0,1 mL	0,2 mL	10:00	0,17 h	1:17 h
GI-03	4.500	0,45 mL	10:20	1,12 mL	10:30	0,2 mL	0,2 mL	10:40	0,15 h	1:35 h
GI-04	3.700	0,37 mL	10:50	0,92 mL	11:05	0,0 mL	0,15 mL	11:15	0,16 h	1:05 h
GI-05	4.400	0,44 mL	11:30	1,10 mL	11:40	0,0 mL	0,2 mL	11:45	0,15 h	1:25 h
GI-06	4.200	0,42 mL	11:00	1,05 mL	12:05	0,2 mL	0,2+0,1	12:10	0,20 h	2:00 h
GI-07	4.100	0,41 mL	10:30	1,02 mL	12:35	0,2 mL	0,2 mL	12:45	0,15 h	1:35 h
GI-08	4.500	0,45 mL	12:20	1,12 mL	13:05	0,2+0,2	0,2 mL	13:15	0,18 h	2:15 h
GI-09	4.600	0,46 mL	13:45	1,15 mL	13:40	0,2 mL	0,2 mL	13:45	0,13 h	2:10 h
GI-10	4.800	0,48 mL	13:10	1,20 mL	14:00	0,2 mL	0,2 mL	14:07	0,11 h	1:20 h
GII-11	3.830	0,38 mL	07:45	0,95 mL	08:03	0,3+0,3	0,2+0,2	08:10	0,35 h	1:50 h
GII-12	3.700	0,37 mL	08:20	0,92 mL	08:50	0,2+0,2	0,2 mL	08:55	0,35 h	1:45 h
GII-13	4.900	0,49 mL	08:23	1,22 mL	08:53	0,3+0,3	0,25 mL	09:00	0,45 h	1:47 h
GII-14	4.500	0,45 mL	09:00	1,12 mL	09:15	0,0 mL	0,20 mL	09:25	0,45 h	1:35 h
GII-15	4.740	0,47 mL	08:50	1,17 mL	09:45	0,3+0,4	0,75 mL	10:00	0,30 h	2:30 h
GII-16	3.370	0,34 mL	09:53	0,83 mL	10:25	0,0 mL	0,5 mL	10:40	0,35 h	2:10 h
GII-17	4.100	0,41 mL	09:53	1,02 mL	11:05	0,0 mL	0,5+0,3	11:15	0,45 h	2:20 h
GII-18	4.520	0,45 mL	11:55	1,12 mL	12:00	0,4+0,4	0,5 mL	12:15	0,40 h	2:20 h
GII-19	4.300	0,43 mL	12:00	1,07 mL	12:45	0,0 mL	0,2 mL	13:00	0,45 h	1:45 h
GII-20	4.100	0,41 mL	15:45	1,02 mL	16:00	0,0 mL	0,2 mL	16:20	0,40 h	1:30 h

TABELA 2 – Demonstrando o teste de Student.

Variável	G1		G2		Student		Razão de Variâncias	
	Média	DP	Média	DP	t	p	F	p
Anest_Tot	1.269	0.169	1.354	0.405	-0.614	0.5503	5.77	0.0155
Duop_Min	16.0	2.86	39.5	5.503	-11.977	0.0000	3.68	0.0655
T_An_Min	94.2	26.28	117.3	20.96	-2.173	0.0437	1.57	0.5103

TABELA 3 – Demonstrando o teste de Mann-Whitney.

Variável	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo	U	p
Anest_Tot	1.28	0.92	1.52	1,22	0.83	1.92	49,5	0.9699
Duop_Min	15.5	11.0	20.0	40.0	30.0	45.0	0.00	0.0002
T_An_Min	90.0	60.0	135.0	109.0	90.0	150.0	22.5	0.0376

TABELA 4 – Demonstrando os reforços anestésicos.

	Número de Reforços			Total (Coluna)
	0	1	2	
Grupo 1	2	7	1	10
Grupo 2	5	0	5	10
Total (linha)	7	7	6	20

## 5 – DISCUSSÃO

Durante o experimento para avaliação deste modelo anestésico, não ocorreu nenhum óbito decorrente da indução e da manutenção anestésica. A recuperação ocorreu de maneira serena, com despertar tranquilo, e não houve agitação psicomotora dos animais.

Verificou-se que o Grupo II teve tempo médio sob efeito da anestesia significativamente maior que o Grupo I, segundo o teste *t* de Student para amostras independentes e confirmação para a mediana com teste *U* de Mann-Whitney. Apresentou 117,3 minutos, com desvio-padrão de 20,96 para o Grupo II e 94,2 minutos com desvio-padrão de 26,28 para o Grupo I.

O tempo médio de duração dos procedimentos cirúrgicos foi maior no Grupo II (39,5 minutos) que no Grupo I (16 minutos), verificado pelo teste *t* de Student para amostras independentes e confirmação para a mediana com teste *U* de Mann-Whitney.

Quanto à quantidade total de anestésico utilizado, incluindo os reforços, não apresenta diferença em média entre os grupos: Grupo I= 1,269 ml e Grupo II= 1,354 ml. No entanto, o Grupo II apresenta variabilidade significativamente maior que o Grupo I ( $F= 5,77$ ;  $p=0,0155$ ), com coeficientes de variabilidade de 29,9% e 13,3% para os Grupos II e I, respectivamente.

Os reforços anestésicos foram utilizados em maior número de animais do Grupo I (oito animais) do que do Grupo II (cinco animais). Entretanto, esta diferença não é estatisticamente relevante, conforme o teste exato de Fischer ( $p=0,3498$ ).

Técnicas diversas têm sido descritas para a anestesia de animais de diferentes portes, com vários graus de complexidade, e exigem o envolvimento de profissional especializado, nem sempre disponível para a realização e utilização do tempo necessário nas pesquisas biomédicas<sup>7</sup>.

A labilidade da resposta dos coelhos aos procedimentos anestésicos, tanto medicamentosos como instrumentais, é citada por autores de pesquisas com a finalidade de desenvolver protocolos anestésicos<sup>3,11,12</sup>.

Os coelhos apresentam depressão respiratória e cardíaca quando é usada a combinação tiletamina-zolazepan-xilazina, havendo

necessidade de oxigenoterapia concomitante<sup>2</sup>.

Não foram detectados efeitos mutagênicos ou teratogênicos nem embriotóxicos em primatas com a combinação tiletamina-zolazepan<sup>10</sup>.

Neste protocolo foi utilizado benzodiazepínico como medicação pré-anestésica, não causando alterações nos animais; quando foi usada levopromazina ou atropina como pré-anestésico, ocorreu potencialização do efeito anestésico da associação ou potencialização da taquicardia induzida pela droga, respectivamente<sup>8</sup>.

A avaliação dos efeitos da anestesia em coelhos com cetamina-xilazina, cetamina-diazepam, pentobarbital ou tiopental demonstrou alterações séricas do colesterol, triglicerídeos, desidrogenase láctica, sódio, potássio, cloretos, cálcio ou fósforo, dependendo do protocolo utilizado<sup>6</sup>.

Quando comparada a emissão de gases anestésicos do isoflurane por máscara pediátrica ou tubo endotraqueal com e sem balonete em coelhos, foi detectada a emissão destes gases<sup>13</sup>.

Sistemas circulares de anestesia têm sido propostos, mas com pouca utilização em coelhos, devido às dificuldades técnicas e práticas, com o intuito principal de diminuir o esforço respiratório<sup>3,4,5</sup>.

Foi utilizada uma combinação de cetamina, xilazina e buprenorfina ou cetamina, medetomidina e buprenorfina por meio da via intramuscular em coelhos para indução anestésica, mas foram entubados e mantidos anestesiados com isoflurane<sup>1</sup>.

## 6 – CONCLUSÕES

A anestesia geral em coelhos, pela via intramuscular, utilizando o protocolo proposto, é eficaz para os procedimentos operatórios realizados.

A utilização desse protocolo anestésico proposto não causa óbitos em coelhos.

### REFERÊNCIAS

- 1 – DIFILIPPO, S. M.; NORBERG, P. J.; SUSAN, U. D.; SORINO, A. M.; REIM, D. A. A comparison of xylazine and medetomidine in an anesthetic combination in New Zealand white rabbits. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.*, v. 43, n. 1, p. 32-34, 2004.
- 2 – DUPRAS, J.; VACHEM, P.; CUVELLAZ, S.; BLAIS, D. Anesthesia of the New Zealand rabbit using the combination of tiletamina-zolazepan and ketamine-midazolam with or without xylazine. *Can. Vet. J.*, v. 42, n. 6, p. 455-460, 2001.
- 3 – FONSECA, N. M.; GOLDENBERG, S.; GOMES, P. O.; LIMA, C. A. p. Anestesia em coelhos. *Acta Cir. Bras.*, v. 11, n. 2, p. 82-104, 1996.
- 4 – FONSECA, N. M.; REIS, M. R. C.; FERNANDES, L. M. A.; REZENDE, E. S. Esforço respiratório do coelho em diferentes sistemas de anestesia: T de Ayre, Bain-Spoerel e Fonseca-Goldenberg. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 49, n. 4, p. 249-256, 1999.
- 5 – FONSECA, N. M.; REIS, M. R. C.; LACERDA, M. S.; LEÃO, C. M. Comparação dos efeitos da ventilação espontânea e controlada manual com os sistemas de

Fonseca-Goldenberg e de Bain-Spoerel em coelhos. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 50, n. 5, p. 363-374, 2000.

6 – GIL, A. G.; SILVAN, G.; ILLERA, M.; ILLERA, J. C. The effects of anesthesia and the clinical chemistry of New Zealand white rabbits. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.*, v. 43, n. 3, p. 25-29, 2004.

7 – MASSONE, F. Anestesia de 1 a 10. *Nosso Clínico*, n. 3, p. 7-14, 1998.

8 – PAMPERMAYER, L. G.; MASSONE, F.; NUNES, N.; PARDO, J. Levopromazina e atropina como medicação pré-anestésica na anestesia pela associação tiletamina/zolazepan em cães. *Ciênc. Rural*, v. 28, n. 1, p. 65-70, 1998.

9 – RIVOIRE, H. C. *Aplicação transvaginal de n-butil-2-cianoacrilato e o estudo da perviedade das tubas uterinas de coelhas*. São Paulo, 2001. Tese [Mestrado em Cirurgia] – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2001.

10 – SANTOS, F. G. A.; SALES, E. F.; BICCA-MARQUES, J. C.; CIEGARO-MARQUES, C.; FARIAS, E. M. P. Cloridrato de tiletamina associado com cloridrato de zolazepan na tranqüilização e anestesia de calitriquídeos. *Arq. Bras. Méd. Vet. Zootec.*, v. 51, n. 6, p. 539-545, 1999.

11 – SCHOSSLER, J. E.; SAMPAIO, A. A.; SCHOSSLER, D. R. Anestesia geral em coelhos pela tiletamina-zolazepan associada ao fentanil-droperidol. *Rev. Cen. Ci. Ru.*, v. 19, n. 3, p. 267-272, 1989.

12 – SILVERMAN, J.; HUHDORF, M.; BALK, M.; SLATER, G. Evaluation of a combination of tiletamina and zolazepan as an anesthetic for laboratory rodents. *Lab. Anim. Sc.*, v. 33, n. 5, p. 457-460, 1983.

13 – SMITH, J. C.; ROBERTSON, L. D.; ANHLL, A.; MARCH, T. J.; DERRING, C.; BALEN, B. Endotracheal tubes versus laryngeal mask airways in rabbit inhalation anesthesia: ease of use and waste gas emissions. *Contemp Top Lab Anim Sci* 2004;43(4):22-5.

14 – VIRBAC DO BRASIL. Zoletil 50: uma revisão farmacológica. Brasil: Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento, 1998.

Recebido: 12/04/05

Aceito: 30/05/05