

Efeitos cardiorrespiratórios de acepromazina, xilazina e midazolam associados a diferentes concentrações de isoflurano

Firmino Mársico Filho^{1*}, Ignacio Alvarez Gomez de Segura², Francisco Javier C. Tendillo², Paulo Roberto Loureiro Nascimento¹, Alexandre Cirne de Paula¹ e Adriana Frias¹

¹Departamento de Técnica Cirúrgica e Anestesiologia, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal Fluminense, Rua Vital Brazil Filho, 64 24230-340, Tel/Fax: 714-4041, Niterói-Rio de Janeiro, Brazil, e-mail: marsico@nitnet.com.br.

²Departamento de Patología Animal II, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, Carretera, La Coruña-Madrid, España. *Author for correspondence.

RESUMO. No sentido de estudar os efeitos cardiorrespiratórios de três combinações anestésicas, foram utilizados seis cães hígidos, machos (pesando $25,0 \pm 27,7$ kg). Acepromazina (0.1mg/kg/iv) ou xilazina (1.0mg/kg/iv) ou midazolam (0.2mg/kg/iv), seguidas pela indução e manutenção com isoflurano (1.0; 1.5 e 2.0 CAM), foram administradas a cada animal. O grupo testemunho foi submetido à anestesia com isoflurano (1.0; 1.5 e 2.0 CAM). Os parâmetros cardiovasculares e respiratórios foram mensurados aos 5, 10, 15 e 20 minutos. Os resultados foram estatisticamente analisados (análise de variância, correlação linear de Pearson e comparados com o teste de Duncan). Foi observada depressão cardiovascular ($p < 0,05$), após administração de acepromazina e de xilazina. Tanto a acepromazina quanto a xilazina produziram depressão respiratória, sendo esta última de maior intensidade. Foi observada depressão cardiovascular ($p < 0,05$) somente após associação midazolam-isoflurano (2,0 CAM). Concluímos que a associação midazolam-isoflurano foi a mais segura, produzindo mínimo efeito depressor cardiorrespiratório.

Palavras-chave: acepromazina, anestesia, cão, isoflurano, midazolam, xilazina.

ABSTRACT. *Cardiorespiratory effects of acepromazine, xylazine and midazolam under different isoflurane concentrations in dogs.* The cardiorespiratory effects of three tranquilizer-isoflurane combinations were evaluated in six, healthy, male dogs (weighting $25,0 \pm 27,7$ kg). Acepromazine (0,1mg/kg iv) or xylazine (1.0mg/kg iv) or midazolam (0.2mg/kg iv) followed by isoflurane (1.0; 1.5 and 2.0 MAC) were administered to each animal. Cardiovascular and respiratory parameters were measured at 5, 10, 15 and 20 minutes. The results were submitted to statistical analysis (analysis of variance, Pearson linear correlation and compared with Duncan test, $p < 0.05$). Cardiovascular depression was observed after acepromazine and xylazine administration. Xylazine produced higher significantly respiratory depression than acepromazine. No significant changes were observed after midazolam administration at 1.0 and 1.5 MAC, but significant changes were observed on cardiovascular behavior at 2.0 MAC. We concluded that midazolam-isoflurane was the safest combination of this study, producing minimal depressant cardiopulmonary effects.

Key words: acepromazine, anesthesia, dogs, isoflurane, midazolam, xylazine.

Os tranquilizantes são drogas utilizadas de forma rotineira como agentes pré-anestésicos na anestesia inalatória, facilitando o manejo, diminuindo a ansiedade e o estresse pré-cirúrgico (Stepien *et al.*, 1995) e reduzindo a dose dos anestésicos injetáveis e inalatórios (Weeb e O'Brien, 1988), além de outras propriedades (Keegan *et al.*, 1995; Lemke, 1993). Contudo, esses fármacos apresentam alguns efeitos

colaterais, em intensidades variadas, dependendo do grupo farmacológico a que pertencem.

Os tranquilizantes fenotiazínicos, especialmente o maleato de acepromazina, têm sido recomendados para induzir resposta calmante nos cães. O uso da acepromazina no cão é associado com a diminuição da excitação e da atividade motora, atribuída principalmente ao antagonismo dopaminérgico

central (Stepien *et al.*, 1995); possui, ainda, um efeito alfa adrenérgico, podendo determinar um quadro de hipotensão (Thurmon *et al.*, 1996; Nancy, 1994). Os agonistas dos receptores alfa-2, tal como a xilazina, são em geral bons sedativos e analgésicos, além de produzirem um efeito de relaxamento muscular central moderado (Justein *et al.*, 1996; Lemke *et al.*, 1993; Thurmon *et al.*, 1996). Contudo, freqüentemente ocasionam efeitos arritmogênicos (Haskins *et al.*, 1986). Os benzodiazepínicos, como o midazolam, droga solúvel em água e mais potente que o diazepam, possuem pequeno efeito tranqüilizante no cão e no gato (Keegan *et al.*, 1995; Thurmon *et al.*, 1996), porém sua ação ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante, relaxante muscular e, ainda, reduzidos efeitos sobre o aparelho cardiovascular (Jacobson e Hastfield, 1993) são bastante explorados nos protocolos anestésicos. Por esta razão, sua utilização e associação deverão ser previamente estudadas. O isoflurano é um metil etil éter, descoberto por Ross Terrel em 1965. Estudos em animais e no homem sugeriram significativas vantagens em relação à sua baixa toxicidade, ao tempo de indução e à recuperação rápidos, poucas alterações cardiovasculares e mínima eliminação por via renal e hepática (Nolan, 1993). Não obstante, sua utilização foi adiada devido à suspeita de que poderia causar neoplasias hepáticas (Corbet, 1976). Estudo posterior não confirmou esta expectativa (Eger *et al.*, 1978).

O presente estudo objetivou determinar as alterações cardiovasculares e respiratórias ocasionadas pela associações acepromazina-isoflurano (ACP-I), xilazina-isoflurano (X-I) e midazolam-isoflurano (M-I), sob diferentes concentrações do agente volátil.

Material e métodos

Foram utilizados 6 cães machos, hígdos - com valores hematológicos e bioquímicos dentro dos parâmetros fisiológicos (Meyer, 1995) - com pesos variando entre 22,3 e 27,7kg. Para obtenção de uma resposta uniforme, cada animal foi utilizado 4 vezes, uma vez por cada grupo, observando-se um intervalo de 15 dias entre os diferentes estudos. Antes de cada procedimento anestesiológico, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e privação hídrica de 4 horas.

Previamente à indução anestésica, foi administrado oxigênio, através de máscara de Hall, durante 3 minutos, após os quais, foi iniciada a administração de isoflurano, com fluxo de 6 litros de O₂ por minuto. A concentração de isoflurano foi aumentada de 0.5% a cada 20 segundos até alcançar 5%. Após a perda dos reflexos protetores, realizou-

se a intubação endotraqueal., conectando-se a sonda a um circuito circular valvular com absorção de CO₂. Posteriormente, a concentração do anestésico foi reduzida a 2 CAM e, em seguida, foram cateterizadas as vias arterial e venosa (ramos da artéria e veia femural) sob condições de antisepsia rigorosas. Infiltrou-se lidocaína a 2% ao redor da incisão cirúrgica com a finalidade de se evitar uma possível estimulação dolorosa que levasse a alterações nos valores analisados.

Os parâmetros pressão arterial sistólica (Ps) e pressão arterial diastólica (Pd) foram mensurados através de um transdutor de pressão conectado a um cateter na artéria femural (Insyte®) e a freqüência cardíaca (Fc), por eletrocardiograma na derivação II (Patient monitor - General Electric). O débito cardíaco (Dc) (Edwards) foi determinado pelo método de termodiluição com cateter de Swan-Ganz. Antes de cada tomada de valores, realizou-se um lavado em ambos os cateteres com soro fisiológico heparinizado (Liquemine/Roche) (5 UI/ml). A freqüência respiratória (Fr) e o volume/minuto (Vm) foram aferidos por espirômetro (Wright). Os valores de pressão arterial média (Pm), índice cardíaco (Ic) e volume/corrente (Vc) foram calculados, respectivamente, através das fórmulas: $Ps + 2Pd/3$, $Dc/peso\ (kg)$ e Vm/Fr .

Após indução, manutenção e instrumentação, a dose do anestésico foi reduzida para 1.0 CAM. Em seguida, os animais receberam uma dose de acepromazina (0.1mg/kg iv) ou xilazina (1.0mg/kg iv) ou midazolam (0.2mg/kg iv). Estes agentes foram administrados lentamente, em uma velocidade nunca menor que 60 segundos. A partir de então, foi tomado o tempo zero e iniciada a mensuração dos valores cardiovasculares e respiratórios, seqüencialmente, nas concentrações de 1.0, 1.5 e 2.0 CAM de isoflurano, confirmada com o auxílio de um espectrofotômetro de infravermelho (A. M Bickford inc) para cada concentração. Os valores para os 4 grupos foram mensurados aos 5, 10, 15 e 20 minutos, sendo a média utilizada para efeitos de cálculo.

Padronizou-se a Concentração Alveolar Mínima (CAM) de isoflurano em 1.5% (Eger, 1981).

Os grupos experimentais foram divididos em:

Grupo I - (testemunho) anestesia com Isoflurano nas concentrações 1.0, 1.5 e 2.0 CAM;

Grupo II - anestesia com maleato de acepromazina e isoflurano nas concentrações 1.0, 1.5 e 2.0 CAM;

Grupo III - anestesia com cloridrato de xilazina e isoflurano nas concentrações 1.0, 1.5 e 2.0 CAM;

Grupo IV - anestesia com midazolam e isoflurano nas concentrações de 1.0, 1.5 e 2.0 CAM.

Os resultados obtidos foram submetidos a tratamento estatístico (Saeg 3.0), que constou de análise de variância, correlação linear de Pearson, e foram comparados com o teste de Duncan, para $\alpha = 95$.

Resultados

Os parâmetros cardiovasculares e respiratórios obtidos foram comparados entre si e com o grupo testemunho.

Os resultados estão em tabelas. Medidas seguidas por letras diferentes na mesma coluna diferem entre si pelo teste Duncan ($P < 0,05$).

Após utilização de três concentrações distintas de isoflurano, encontramos alterações estatísticas ($P < 0,05$) entre as medidas da frequência cardíaca (Fc), pressões arteriais sistólica (Ps), diastólica (Pd) e média (Pm), débito cardíaco (Dc), índice cardíaco (Ic), frequência respiratória (Fr), volume/corrente (Vc) e o volume/minuto (Vm) (Tabela 1).

Ao empregar uma dose fixa 0.1mg/kg iv de acepromazina associada a três diferentes

concentrações de isoflurano, encontramos alterações significativas ($P < 0,05$) entre as medidas da frequência cardíaca (Fc), pressões arteriais sistólica (Ps), diastólica (Pd) e média (Pm), débito cardíaco (Dc), índice cardíaco (Ic), frequência respiratória (Fr), volume/corrente (Vc) e volume/minuto (Vm) (Tabela 2).

Após utilizarmos 1.0mg/kg iv de xilazina associado a três concentrações distintas de isoflurano, encontramos alterações estatísticas significativas ($P < 0,05$) entre as medidas das pressões arteriais sistólica (Ps), diastólica (Pd) e média (Pm), débito cardíaco (Dc), índice cardíaco (Ic), frequência respiratória (Fr), volume/corrente (Vc) e volume/minuto (Vm) (Tabela 3).

Quando utilizamos 0.2mg/kg iv de midazolam associados a três concentrações de isoflurano, encontramos alterações estatisticamente significativas ($P < 0,05$) entre as medidas das pressões arteriais sistólica (Ps), diastólica (Pd) e média (Pm), débito cardíaco (Dc), índice cardíaco (Ic), frequência respiratória (Fr) e o volume/minuto (Vm) (Tabela 4).

Tabela 1. Valores médios dos parâmetros cardiopulmonares obtidos a partir de seis animais (média $\pm$ desvio-padrão) nas concentrações 1.0, 1.5 e 2.0 CAM de isoflurano

	Fc (bat/min)	Ps (mmHg)	Pd (mmHg)	Pm (mmHg)	Dc (l/min)	Ic (ml)	Fr (resp/min)	Vc (ml)	Vm (ml)
1.0 CAM	123 $\pm$ 5 A	138 $\pm$ 2 A	83 $\pm$ 4 A	101 $\pm$ 3 A	3.98 $\pm$ 0.23 A	160 $\pm$ 8 A	20 $\pm$ 2 A	220 $\pm$ 28 A	4.4 $\pm$ 0.6 A
1.5 CAM	132 $\pm$ 6 B	124 $\pm$ 2 B	71 $\pm$ 4 B	88 $\pm$ 3 B	3.77 $\pm$ 0.20 A	152 $\pm$ 8 A	12 $\pm$ 1 B	240 $\pm$ 12 A	2.9 $\pm$ 0.3 B
2.0 CAM	130 $\pm$ 6 B	110 $\pm$ 3 B	68 $\pm$ 2 B	82 $\pm$ 2 C	3.37 $\pm$ 0.22 B	130 $\pm$ 8 B	7 $\pm$ 1 C	208 $\pm$ 14 B	1.5 $\pm$ 0.4 C

B - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação a A.; C - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação a A e B

Tabela 2. Valores médios dos parâmetros cardiopulmonares obtidos a partir de seis animais (média $\pm$ desvio-padrão), após administração de 0,1mg/kg i.v de acepromazina associado às concentrações de 1.0, 1.5 e 2.0 CAM de isoflurano

	Fc (bat/min)	Ps (mmHg)	Pd (mmHg)	Pm (mmHg)	Dc (l/min)	Ic (ml)	Fr (resp/min)	Vc (ml)	Vm (ml)
1.0CAM	112 $\pm$ 5 A	110 $\pm$ 8 A	58 $\pm$ 4 A	75 $\pm$ 3 A	3.24 $\pm$ 0.23 A	130 $\pm$ 6 A	12 $\pm$ 3 A	280 $\pm$ 44 A	3.4 $\pm$ 0.8 A
1.5 CAM	95 $\pm$ 5 B	102 $\pm$ 6 A	57 $\pm$ 5 A	72 $\pm$ 5 A	3.01 $\pm$ 0.22 B	121 $\pm$ 5 B	7 $\pm$ 2 B	302 $\pm$ 29 A	2.1 $\pm$ 0.3 B
2.0 CAM	86 $\pm$ 4 C	92 $\pm$ 5 B	50 $\pm$ 2 B	80 $\pm$ 3 B	2.65 $\pm$ 0.19 C	107 $\pm$ 4.5 C	4 $\pm$ 1.2 C	210 $\pm$ 35 B	0.8 $\pm$ 0.1 C

B - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação a A.; C - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação a A e B

Tabela 3. Valores médios dos parâmetros cardiopulmonares (média $\pm$ desvio-padrão) obtidos a partir de seis animais, após administração de 1.0mg/kg i.v de xilazina associado às concentrações de 1.0, 1.5 e 2.0 CAM de isoflurano

	Fc (bat/min)	Ps (mmHg)	Pd (mmHg)	Pm (mmHg)	Dc (l/min)	Ic (ml)	Fr (resp/min)	Vc (ml)	Vm (ml)
1.0 CAM	66 $\pm$ 5 A	161 $\pm$ 4 A	118 $\pm$ 9 A	133 $\pm$ 7 A	3.18 $\pm$ 0.16 A	125 $\pm$ 5 A	7 $\pm$ 2 A	203 $\pm$ 54 A	1.5 $\pm$ 0.5 A
1.5 CAM	70 $\pm$ 6 A	132 $\pm$ 16 B	76 $\pm$ 13 B	94 $\pm$ 5 B	3.00 $\pm$ 0.27 A	121 $\pm$ 4 A	5 $\pm$ 1 B	262 $\pm$ 39 A	1.2 $\pm$ 0.3 A
2.0 CAM	70 $\pm$ 10 A	100 $\pm$ 5 C	53 $\pm$ 3 C	69 $\pm$ 3 C	2.35 $\pm$ 0.22 B	94 $\pm$ 5 B	3 $\pm$ 1 B	172 $\pm$ 12 B	0.5 $\pm$ 0.2 B

B - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação a A.; C - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação a A e B

Tabela 4. Valores médios dos parâmetros cardiopulmonares (média $\pm$ desvio-padrão) obtidos a partir de seis animais, após administração de 0.2mg/kg i.v de midazolam associados às concentrações de 1.0, 1.5 e 2.0 CAM de isoflurano

	Fc (bat/min)	Ps (mmHg)	Pd (mmHg)	Pm (mmHg)	Dc (l/min)	Ic (ml)	Fr (resp/min)	Vc (ml)	Vm (ml)
1.0 CAM	132 $\pm$ 7 A	122 $\pm$ 3 A	80 $\pm$ 5 A	94 $\pm$ 4 A	3.68 $\pm$ 0.17 A	149 $\pm$ 9 A	16 $\pm$ 3 A	270 $\pm$ 44 A	4.2 $\pm$ 0.2 A
1.5 CAM	130 $\pm$ 4 A	120 $\pm$ 5 A	70 $\pm$ 6 B	87 $\pm$ 6 B	3.48 $\pm$ 0.16 A	139 $\pm$ 9 A	10 $\pm$ 1 B	290 $\pm$ 39 A	2.9 $\pm$ 0.2 B
2.0 CAM	125 $\pm$ 5 A	105 $\pm$ 7 B	65 $\pm$ 4 B	78 $\pm$ 5 B	3.14 $\pm$ 0.16 B	120 $\pm$ 7 B	6 $\pm$ 1 C	250 $\pm$ 42 A	1.5 $\pm$ 0.2 C

B - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação a A.; C - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação a A e B

Cada combinação anestésica tranqüilizante-isoﬂurano também foi comparada em relação ao grupo testemunho, como segue abaixo:

a) Acepromazina/1 CAM - Isoﬂurano. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($P<0,05$) em relação à frequência cardíaca (Fc), às pressões arteriais sistólica (Ps), diastólica (Pd), média (Pm), ao débito cardíaco (Dc), ao índice cardíaco (Ic), à frequência respiratória (Fr) e ao volume/corrente (Vc).

b) Xilazina/1 CAM - Isoﬂurano. Observamos diferenças estatisticamente significativas ($P<0,05$) em relação à frequência cardíaca (Fc), às pressões arteriais sistólica (Ps), diastólica (Pd), média (Pm), ao débito cardíaco (Dc), ao índice cardíaco (Ic), à frequência respiratória (Fr) e ao volume/minuto (Vm).

c) Midazolam/1 CAM - Isoﬂurano. Observamos diferenças estatisticamente significativas ($P<0,05$) em relação às pressões arteriais sistólica (Ps) e média (Pm) e ao débito cardíaco (Dc).

a) Acepromazina/1.5 CAM - Isoﬂurano. Observamos diferenças estatisticamente significativas ($P<0,05$) em relação à frequência cardíaca (Fc), às pressões arteriais sistólica (Ps), diastólica (Pd), média (Pm), ao débito cardíaco (Dc), ao índice cardíaco (Ic), à frequência respiratória (Fr), ao volume/corrente (Vc) e ao volume/minuto (Vm).

b) Xilazina/1.5 CAM - Isoﬂurano. Observamos diferenças estatisticamente significativas ($P<0,05$) em relação à frequência cardíaca (Fc), ao débito cardíaco (Dc), ao índice cardíaco (Ic), à frequência respiratória (Fr) e ao volume/minuto (Vm).

c) Midazolam/1.5 CAM - Isoﬂurano. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($P<0,05$).

a) Acepromazina/2 CAM - Isoﬂurano. Observamos diferenças estatisticamente significativas ($P<0,05$) em relação à frequência cardíaca (Fc), às pressões arteriais sistólica (Ps), diastólica (Pd), média (Pm), ao débito cardíaco (Dc), ao índice cardíaco (Ic), à frequência respiratória (Fr), e ao volume/minuto (Vm).

b) Xilazina/2 CAM - Isoﬂurano. Observamos diferenças estatisticamente significativas ($P<0,05$) em relação à frequência cardíaca (Fc), às pressões arteriais sistólica (Ps), diastólica (Pd), média (Pm), ao débito cardíaco (Dc), ao índice cardíaco (Ic), à frequência respiratória (Fr), ao volume/corrente (Vc) e ao volume/minuto (Vm).

c) Midazolam/2 CAM - Isoﬂurano. Observamos diferenças estatisticamente significativas ($P<0,05$) em

relação à pressão arterial sistólica (Ps), ao débito cardíaco (Dc), ao índice cardíaco (Ic) e ao volume/corrente (Vc).

Discussão

Acepromazina + Isoﬂurano. Em animais hígidos, as doses clínicas habituais de acepromazina (0,1mg/kg i.v) produzem alterações respiratórias mínimas caracterizadas por aumento do volume/corrente, diminuição da frequência respiratória e manutenção do volume/minuto e dos valores gasométricos sanguíneos (Stepien *et al.*, 1995). As variações dos parâmetros cardiovasculares são compensáveis (Muir, 1981). Porém, ao associarmos este fármaco ao isoﬂurano, comprovamos que produz uma redução de todos os valores respiratórios e cardiovasculares, existindo um marcado efeito sinérgico dose - dependente ($p<0,05$). Em doses baixas de isoﬂurano (1 CAM), observamos um efeito depressor do sistema cardiovascular (diminuição do débito cardíaco e índice cardíaco). Com relação à frequência respiratória, observamos um efeito compensatório com o aumento do volume/corrente. Entretanto, em doses superiores ($>1,5$ CAM), esta associação deprime também a função respiratória ao anular o efeito compensatório do aumento do volume/corrente (Muir *et al.*, 1975).

O efeito depressor cardiovascular baseia-se no antagonismo dos receptores alfa-adrenérgicos, nos efeitos das catecolaminas endógenas sobre os receptores beta-2 vasculares e depressão dos reflexos pressores centrais (Stepien *et al.*, 1995), induzindo o aparecimento de hipotensão (Thurmon *et al.*, 1996). A diminuição do débito cardíaco é resultante da diminuição do volume sistólico que não é compensado pelo aumento da frequência cardíaca, pois esta também diminui. A redução de aproximadamente 24% do volume sistólico, observada por Stepien *et al.* (1995), está relacionada à diminuição do retorno venoso e, portanto, da pré-carga e a um efeito inotrópico negativo. A presença prévia de hipovolemia, de hipotensão ou de cardiopatias leva a uma diminuição marcada destes parâmetros (Muir, 1981). Contudo, observamos que em qualquer caso, ou melhor, mesmo em animais hígidos, doses elevadas de isoﬂurano associadas a acepromazina produzem uma diminuição importante na função cardiovascular e respiratória.

Xilazina + Isoﬂurano. A administração única de xilazina, em várias espécies, não apresenta alterações importantes na mecânica ventilatória e na função respiratória. Mesmo sendo a diminuição da frequência respiratória o efeito mais marcante, verifica-se também um decréscimo do volume/minuto, do volume/corrente e uma queda

dose-dependente da PaO_2 (Tendillo *et al.*, 1995; Thurmon *et al.*, 1996). No nosso estudo, constatamos que a associação xilazina-isoflurano produz um efeito depressor da função ventilatória pulmonar marcante e superior, quando comparada com a associação acepromazina-isoflurano. O volume/corrente e a frequência respiratória estão diminuídos, inclusive em baixas concentrações de isoflurano, determinando um decréscimo do volume/minuto de aproximadamente 2/3 (4.4 para 1.5 litros), quando comparados com o grupo testemunho, independentemente da CAM de isoflurano utilizada, logo, ocorrendo um efeito aditivo e não de potencialização da depressão respiratória. A diminuição destes parâmetros também é observado com a acepromazina em aproximadamente 30% (1 - 1.5 CAM) e 50% quando utilizamos doses elevadas de isoflurano (2 CAM).

No nível cardiovascular, os agonistas dos receptores alfa-2 produzem diminuição da frequência cardíaca e bloqueio atrioventricular de 1° e 2° graus (Tendillo *et al.*, 1995; Lemke *et al.*, 1993). A bradicardia deve-se a uma resposta reflexa ao aumento da pressão arterial, ocorrendo uma diminuição da atividade simpática e um aumento da atividade vagal (Thurmon *et al.*, 1996).

A administração de xilazina por via intravenosa no cão ocasiona uma resposta bifásica da pressão arterial, ou seja, ocorre um aumento inicial com posterior queda. A xilazina causa um aumento da resistência vascular associado a uma estimulação dos receptores alfa periféricos (Lemke *et al.*, 1993; Thurmon *et al.*, 1996). Através da ecocardiografia, constatou-se uma redução significativa dos valores hemodinâmicos estudados após a administração de xilazina no cão (Rand *et al.*, 1996). No nosso estudo, observamos que a associação xilazina-isoflurano, no global, produz uma queda do débito cardíaco, semelhante ao observado com a acepromazina, porém, neste fármaco, tal acontecimento correlaciona-se com a diminuição da resistência vascular e da pressão arterial e, no caso da xilazina, a uma queda da frequência cardíaca, pois observamos um aumento da pressão arterial (1 e 1.5 CAM), o mesmo não acontecendo durante concentrações elevadas de isoflurano (2 CAM), quando observamos bradicardia e hipotensão, conjuntamente. Por isso, acreditamos que esses mecanismos contraditórios estão relacionados ao efeito farmacológico oposto, ou seja, à acepromazina atuando como antagonista alfa, enquanto a xilazina como agonista alfa -2.

Midazolam + Isoflurano. O midazolam aparece como o tranquilizante que possui menores efeitos com relação aos aparelhos cardiovascular e respiratório no cão (Keegan *et al.*, 1995), no rato (Oguchi *et al.*, 1995),

no cavalo (Muir, 1982) e no homem (Samuelson, 1981). Alguns autores assinalam o midazolam como depressor da respiração, atuando diretamente sobre o sistema nervoso central e podendo levar o paciente à apnéia (Morel *et al.*, 1982). Este efeito, provavelmente, está relacionado com a velocidade de administração do fármaco por via venosa, sendo recomendada sua administração em um período superior a 30 segundos (Iamele, 1990). A utilização deste procedimento e de doses baixas não produz modificações importantes da ventilação e do equilíbrio ácido-básico (Keegan *et al.*, 1995). No cão, doses de 2.0mg/kg ocasionam um aumento da frequência respiratória (Massone *et al.*, 1988). Em nosso estudo, utilizamos a dose de 0.2mg/kg i.v conjuntamente com as distintas concentrações de isoflurano, e não observamos modificações no volume/minuto. Ainda que este possa produzir um efeito depressor da respiração, acreditamos que seja de curta duração e de pouca importância. Somente pudemos observar um ligeiro aumento do volume/corrente, quando utilizamos doses elevadas de isoflurano (2 CAM), todavia sem modificação do volume/minuto.

A associação midazolam-isoflurano, empregada em nosso estudo, não ocasionou alterações do débito cardíaco e do índice cardíaco (devido à manutenção da pressão arterial média e à frequência cardíaca), exceto em concentrações mais elevadas - 2.0 CAM - porém com uma queda moderada.

Referências bibliográficas

- Corbet, T.H. Cancer and congenital anomalies associated with anesthetics. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 271:58-66, 1976.
- Eger, E.I. II. Isoflurane: A review. *Anesthesiology*, 55:559-576, 1981.
- Eger, E.I. II; White A.E.; Bron, C.L.; Bianca, C.G.; Corbett, T.H.; Stevens, W.C. A test the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, metoxiflurane, and nitrous oxide in mice. *Anesth. Analg.*, 57:678-694, 1978.
- Haskins, S.C.; Patz, J.D.; Farner, T.B. Xylazine and ketamine in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 47:636-641, 1986.
- Iamele, G.E. Las drogas tranquilizantes en medicina veterinaria. Intervet, p.199, 1990.
- Jacobson, J.D; Harstfield, S.M. Cardiovascular effects of intravenous bolus administration and infusion of ketamine - midazolam in isoflurane anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 54(10): 1993.
- Justein, H.M.S.; Mársico, F.F.; Serpa, M.F.; Espínola, M.M.B.; Vasconcellos, C.H.C. Efeitos sedativos das associações xilazina/midazolam e medetomidina/midazolam no gato (*Felis catus*). *Rev. Bras. Ciênc. Vet.*, 3:29-34, 1996.
- Keegan, R.D.; Greene, S.A.; Moore, M.P.; Gallager, L.V. Antagonism by flumazenil of midazolam-induced changes in quantitative electroencephalographic data from isoflurane - anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 54(5):761-765, 1995.

- Lemke, K.A.; Tranquilli, W.J.; Thurmon, J.C.; Benson, G.J.; Olson, W.A. Alterations in the arrhythmogenic dose of epinephrine after xylazine or medetomidine administration in isoflurane-anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 54(12):2139-2144, 1993.
- Massone F.; Castro, G.B.; Luna S.P.L.; Aguiar, A.J.A.; Curi, P.R. Efeitos sobre o equilíbrio ácido-básico e gases sanguíneos após o uso de midazolam em cães. *Ars. Vet.*, 4(1):9-14, 1988.
- Meyer D.J.; Coles, E.H.; Rich, L.J. Medicina veterinária de laboratório. ROCA. Índices Laboratoriais, 1995: 194-302.
- Morel, D.; Forster, A.; Bachmann, M.; Suter, P.M. Changes in breathing pattern induced by midazolam in normal subjects. *Anesthesiology*, 57:481, 1982.
- Muir, W.W. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of diazepam in horses. *Am. J. Vet. Res.*, 43:1756-1762, 1982.
- Muir, W.W. Drugs used to produce standing chemical restraint in horses. *Vet. Clin. Anim.*, 3:17-44, 1981.
- Muir, W.W.; Werner, L.L.; Hamlin, R.L. Effects of xylazine and acepromazine upon induced ventricular fibrillation in dogs anesthetized with tiamylal and halothane. *Am. J. Vet. Res.*, 36:1299-1303, 1975.
- Nancy, B. Acepromazine revisited. *Can. Vet. J.*, 35:459-459, 1994.
- Nolan, A. Avances recientes em los anestésicos de inhalación. *Whaltham Intern. Focus*, 3(1):15-16, 1993.
- Oguchi, T.; Kashimoto, S.; Yamoguchi, T.; Kumazawa, T.; Hashimoto, K. Effects of intravenous anesthetics on function and metabolism in reperfused working rat heart. *Jap. J. Pharmacol.*, 68(4):413-421, 1995.
- Rand, J.S.; Reynolds, W.T.; Priest, J. Echocardiographic evaluation of the effects of medetomidine and xylazine in dogs. *Austr. Vet. J.*, 73(2):41-44, 1996.
- Samuelson, P.N.; Reves, J.G.; Smith, L.R.; Kouchoukos NT. *Arzein. Forsh. Drug. Res.*, 31:2268-2269, 1981.
- Stepien, R.L.; Bonagura, J.D.; Bednarski, R.M.; Muir, III, W.W. Cardiorespiratory effects of acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride in clinically normal dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 56(1):78-94, 1995.
- Tendillo, F.J.; Mascias, A.; Santos, M.; Gomez de Segura, I.A.; San Roman, F.; Castillo-Olivares, J.L. Cardiopulmonary and analgesic effects of xylazine, detomidine, medetomidine and the antagonist atipemazole in isoflurane-anesthetized swine. *Laborat. Sci.*, 46:215-219, 1995.
- Thurmon, J.C.; Tranquilli, W.J.; Benson, G.J. Preanesthetic and anesthetic adjuncts. In: Thurmon, J.C.; Tranquilli, W.J.; Benson, G.J. Lumb & Jones. *Veterinary Anesthesia*. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p. 183: 209.
- Weeb, A.I.; O'Brien, J.M. The Effect of acepromazine maleate on the anesthetic potency of halothane and isoflurane. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 24:609-613, 1988.

Received on September 18, 1997.

Accepted on December 01, 1997.