

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

**AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA EM CÃES ANESTESIADOS COM A ASSOCIAÇÃO
TILETAMINA-ZOLAZEPAM-CETAMINA-XILAZINA**

Rafael Colomé Beck

Porto Alegre

2021

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

**AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA EM CÃES ANESTESIADOS COM A ASSOCIAÇÃO
TILETAMINA-ZOLAZEPAM-CETAMINA-XILAZINA**

Autor: Rafael Colomé Beck

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

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Raposo
Monteiro

Porto Alegre

2021

Rafael Colomé Beck

AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA EM CÃES ANTESTESIADOS COM A ASSOCIAÇÃO
TILETAMINA-ZOLAZEPAM-CETAMINA-XILAZINA

APROVADO POR:

Prof. Dr. EDUARDO RAPOSO MONTEIRO

Orientador e Presidente da Comissão (UFRGS)

Prof. Dr. MARTIELO IVAN GEHRCKE

Membro da Comissão (UPPEL)

Prof. Dr. LEANDRO GUIMARÃES FRANCO

Membro da Comissão (UFG)

Prof. Dr. PAULO SÉRGIO PATTO DOS SANTOS

Membro da Comissão (UNESP)

Aprovado em:

DEDICATÓRIA

A meus pais Marco Antônio e Carmem Lúcia,
e irmãos Marco e Júlia,
por todo o apoio, incentivo e amor.

À minha namorada Paola Massambani Peres,
minha fiel escudeira,
por entender minhas ambições e dificuldades
com amor e paciência, sempre com um sorriso no rosto

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, à Deus e aos bons amigos, pela vida e pela saúde neste período tão conturbado que vem sendo a Pandemia do COVID-19, e por me permitirem realizar tantos sonhos nesta caminhada.

Ao meu orientador Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro, pela acolhida nesses últimos quatro anos, pelos conselhos, conversas e ensinamentos que não se restringem somente a anestesiologia veterinária, além de toda a transmissão de conhecimento e auxílio na realização de todas as etapas desse projeto.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV), por terem sido minha segunda casa nesses últimos quatro anos, onde evoluí muito como médico veterinário e como pessoa.

Aos meus colegas de pós-graduação, que foram essenciais na realização deste projeto, José Ricardo Herrera Becera, Débora Tomazelli e Anderson Carvalho. Muito obrigado por toda a ajuda.

Aos demais colegas de pós-graduação, que apesar de não terem participado diretamente do projeto, sempre me incentivaram e dividiram a realização dessa etapa.

À Prof. Dra. Stella de Faria Valle e ao Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias (LACVET-UFRGS), pela realização dos exames pré-operatórios, hemogasometrias e demais exames laboratoriais. Agradeço as residentes e estagiários por toda a atenção, disponibilidade e comprometimento.

Aos funcionários do bloco de ensino, limpeza e recepção do HCV, em especial à Maria Rita, por todo auxílio na recepção dos animais e tutores.

Aos residentes da cirurgia do HCV 2020-2021, que sempre foram solícitos e buscaram ajudar sempre que necessário.

Aos membros da banca examinadora, por terem aceitado o convite e pela disponibilidade, além da oportunidade de contarmos com sua experiência e contribuições.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao PPGCV pela oportunidade e apoio financeiro.

Finalmente, aos tutores pela disponibilidade e aos cães Tufão, Will, Zoreia, Ursinho, Zé e Pretinha. Levo todos comigo, com enorme gratidão pela colaboração e pelo comportamento dócil e amável até nos momentos não tão fáceis para vocês.

RESUMO

Este estudo teve por objetivo avaliar os efeitos hemodinâmicos da administração do protocolo tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina (TCX) em cães saudáveis. Foram utilizados seis cães com idade média de 32 ± 19 meses e peso médio de $13,9 \pm 1,3$ kg. Para instrumentação com cateter arterial e de Swan Ganz, os animais foram anestesiados com sevoflurano. A mensuração dos valores basais ocorreu 67 ± 10 minutos depois da extubação. Os animais receberam o TCX na dose de $0,032$ mL/kg pela via intramuscular. Foram avaliados parâmetros cardiovasculares, respiratórios e hemogasométricos em quatro momentos: Basal e a cada 15 minutos após a administração do TCX (T15, T30 e T45). Houve redução da frequência cardíaca em todos os momentos, sendo a redução mais acentuada ao redor de 42% em T45. O índice sistólico foi reduzido significativamente em 27% no momento T15 ($p = 0,003$). Os valores de pressão arterial sistólica, média e diastólica aumentaram em todos os momentos em relação ao basal, sendo os maiores valores registrados em T15. O índice cardíaco foi reduzido em até 55% em T30 e T45, com redução de 48% em T15. Houve aumento no IRVS em todos os momentos, com valores de até 200% acima do basal. Os valores de pressão de oclusão da artéria pulmonar apresentaram incremento em todos os momentos, com acréscimo de até 175% em T15. Não houve alteração significativa em valores de hemoglobina e conteúdo arterial de oxigênio. O índice de transporte de oxigênio foi reduzido em todos os momentos, com maior redução em T30 de 55%. Houve redução do índice de consumo de oxigênio em todos os momentos, com redução máxima de 44% em T30. Enquanto isso, a taxa de extração de oxigênio apresentou aumento significativo somente em T45, com aumento de 28%. A frequência respiratória reduziu em até 41% em T30, porém sem alteração nas pressões parciais de gás carbônico e oxigênio arteriais. O uso do TCX pela via intramuscular ocasionou repercussões hemodinâmicas significativas em cães. As alterações registradas foram sustentadas durante todo o período de avaliação para a maior parte das variáveis. De acordo com as variáveis cardiovasculares e respiratórias avaliadas, conclui-se que a utilização do protocolo TCX, na dose e via de administração empregadas nesse estudo, apresenta-se como uma opção de baixo risco em cães hígidos.

Palavras-chave: Anestesia dissociativa; Agonistas alfa-2 adrenérgicos; Canino; Débito cardíaco.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the hemodynamic effects of the administration of the tiletamine-zolazepam-ketamine-xylazine (TCX) protocol in healthy dogs. Six dogs with average age of 32 ± 19 months and average weight of 13.9 ± 1.3 kg were used. Sevoflurane was used during anaesthesia for instrumentation of the arterial and Swan ganz catheter, then the animals were awakened. The baseline measurement was performed 67 ± 10 minutes after extubation. The animals have received TCX at a dose of 0.032 mL/kg intramuscularly. The measurement of cardiovascular, respiratory and hemogasometric parameters were done at four times: baseline and every 15 minutes after TCX administration (T15, T30 and T45). There was always a reduction in heart rate, with 42% at T45 being the most pronounced reduction. The systolic index was significantly reduced by 27% at time T15. Systolic, mean, and diastolic blood pressure values increased at all times compared to baseline, with the highest values recorded at T15. Cardiac index was reduced by up to 55% at T30 and T45, with a reduction of 48% at T15. The IRVS increased at all moments, with values up to 200% above baseline. Pulmonary artery occlusion pressure values always increased, with an increase of up to 175% at T15. No changes. There were no significant changes in hemoglobin values and arterial oxygen content. The oxygen delivery index was always reduced, with the greatest reduction at T30 of 55%. There was a reduction in the oxygen consumption index at all times, with a maximum reduction of 44% at T30. Meanwhile, the oxygen extraction rate showed a significant increase of 28% at T45. Respiratory rate decreased by up to 41% at T30, but with no change in arterial carbon dioxide and oxygen partial pressures. The use of TCX by the intramuscular injection caused important hemodynamic repercussions in dogs. Changes recorded were sustained throughout the evaluation period for most variables. According to the cardiovascular and respiratory variables evaluated, it is concluded that the use of the TCX protocol, in the dose and route of administration used in this study, is safe in healthy dogs.

Key words: Dissociative anaesthesia; alpha-2 adrenergic agonist; Canine; Cardiac output.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

INTRODUÇÃO	9
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
MATERIAL E MÉTODO	14
Animais.....	14
Instrumentação dos animais	14
Delineamento experimental	17
Análise estatística	18
RESULTADOS	19
DISCUSSÃO	26
CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

INTRODUÇÃO

A associação tiletamina-zolazepam (TZ), consiste na proporção de 1:1 de um fármaco dissociativo com um relaxante muscular. A forma de apresentação do fármaco é liofilizada e, originalmente, deve ser reconstituída com o diluente fornecido pelo fabricante, constituído de água estéril. Como alternativa à utilização da associação tiletamina-zolazepam, em diversas espécies vem sendo relatada a diluição do liofilizado com cetamina e xilazina. A associação de tiletamina-zolazepam-cetamina-xilazina é denominada TCX.

O TCX pode ser considerado uma técnica anestésica balanceada devido à sua ação em diferentes receptores do sistema nervoso central (SNC). Justifica-se a associação farmacológica para potencialização dos efeitos desejados, com redução de doses, custo de utilização e efeitos adversos (Williams et al. 2002). Os estudos iniciais surgiram da necessidade em aumentar a qualidade anestésica dos pacientes submetidos a anestesia dissociativa injetável, sem que houvesse aumento no custo (Ko et al. 1993a; 1993b; 1993c).

Ao longo dos últimos 28 anos, diversos estudos com o TCX vêm sendo realizados nas mais diversas espécies como uma opção econômica e adequada para realização de procedimentos cirúrgicos e contenção química para procedimentos diagnósticos ou minimamente invasivos. O primeiro estudo realizado avaliou contenção química e indução anestésica em suínos (Ko et al. 1993b). Na década seguinte, um estudo avaliou o TCX na anestesia em ovelhas (Lin et al. 2004), seguido pela utilização em diferentes espécies, com diferentes finalidades, como castração de gatos não domesticados (Williams et al. 2002; Cistola et al. 2003; 2004), avaliação da sedação e antinocicepção em cães (Chen et al. 2005) e avaliação da qualidade anestésica e analgésica na realização de cirurgias articulares em suínos miniatura (Rauser et al. 2008).

Com o passar dos anos e a divulgação do TCX, o protocolo foi usado visando contenção química em animais silvestres como puma e cervo (Monteith et al. 2012; Lescano et al. 2014). Recentemente, foi realizado o primeiro estudo envolvendo o protocolo TCX em cães submetidos à cirurgia (Landry & Maza 2020). A maioria dos autores apresenta o TCX como uma boa alternativa para contenção química e realização de procedimentos cirúrgicos. Porém, as doses e via de aplicação variam entre as finalidades e espécies. Entre os efeitos adversos relatados estão a

redução da frequência respiratória (f) e da temperatura corporal (Cistola et al. 2004; Chen et al. 2005; Palmones et al. 2009).

Apesar da existência de diversos estudos sobre a utilização do TCX em diferentes espécies, nenhum deles avaliou de maneira invasiva os efeitos hemodinâmicos e repercussão sistêmica do protocolo. O objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações hemodinâmicas causadas pela administração intramuscular do TCX em cães saudáveis. A hipótese do estudo foi que a administração do TCX resultaria em depressão cardiovascular, caracterizada por redução no débito cardíaco e no transporte de oxigênio, associados à hipertensão arterial.

REVISÃO DE LITERATURA

Durante muitos anos, a anestesia dissociativa com o uso da TZ vem sendo utilizada. Porém, alguns autores citam a busca por um protocolo que proporcione melhor recuperação, principalmente quando doses mais elevadas do agente dissociativo são necessárias para atingir os efeitos desejados (Monteith et al. 2012; Chen et al. 2005) além de incremento no tempo anestésico (Palmones et al. 2009) e redução no volume aplicado em animais grandes (Lewandowski et al. 2002). Na necessidade de aumento da dose do fármaco para alcançar a dissociação desejada, a dose de tiletamina poderia ser aumentada, mas também haveria incremento na dose do zolazepam na mesma magnitude, o que acarretaria tempo de recuperação prolongado (Ko et al. 1993a).

Uma alternativa para se aumentar a fração dissociativa da associação sem incrementar a dose do relaxante muscular é a adição de cetamina à formulação comercial TZ. Entretanto, essa adição pode levar aumento no tônus muscular, caracterizado por rigidez muscular. Então, a xilazina é utilizada com o objetivo de atenuar esse efeito, melhorando o relaxamento muscular e promovendo analgesia visceral (Lin et al. 1994). Entre os estudos realizados em pequenos animais, o pioneiro foi realizado por Ko e seus colaboradores (1993a) na castração de felinos domésticos.

Para o preparo do TCX, a reconstituição da TZ (250 mg cada) deve ser realizada com a adição de 4 mL de cetamina 10% (400 mg) e 1 mL de xilazina 10% (100mg) (Ko et al., 1993b). Dessa maneira, a reconstituição resulta em um baixo volume a ser administrado nos pacientes, podendo facilitar o manuseio em animais de porte médio e evitando dano muscular ou necrose por pressão de injeção (Landry & Maza 2020). Com a redução do volume aplicado para se obter o efeito desejado, o protocolo se mostra econômico, de fácil aplicação, com efeitos previsíveis e associado a baixa mortalidade, devido a redução de doses individuais (Williams et al. 2002). As doses do TCX vêm sendo relatadas na forma de volume da associação por kg de peso (mL/kg). Devido a utilização em diferentes espécies e cenários, as doses relatadas na literatura variam de 0,02 a 0,08 mL/kg.

Na maioria dos estudos com TCX foi utilizada a mesma diluição do liofilizado de TZ. A concentração final de cada fármaco após a reconstituição é de 50 mg/mL de tiletamina, 50 mg/mL de zolazepam, 80 mg/mL de cetamina e 20 mg/mL de xilazina (Ko et al. 1993a; Cistola et al. 2003;

2004; Chen et al. 2005; Landry & Maza 2020;). Porém, há um estudo em que é relatado o uso do TCX com os fármacos em sua diluição e apresentação comercial, ou seja, as doses foram aplicadas na mesma seringa mas calculadas e aspiradas separadamente (Palmones et al. 2009).

No primeiro estudo a apresentar o uso do TCX em gatos não domesticados, realizado por Williams e colaboradores (2002), foi administrado aproximadamente 0,08 mL/kg da associação pela via intramuscular. Durante o estudo, não foi necessária administração de dose adicional em aproximadamente 80% dos pacientes durante realização de cirurgia de orquiectomia e ovariectomia, sem a utilização de bloqueio anestésico local. Em alguns casos, era realizada suplementação da dose anestésica quando a indução não era adequada. Nesse estudo anterior, não foram verificadas alterações em frequência cardíaca (FC) e f , mas coloração acinzentada da mucosa oral foi relatada na maioria dos pacientes. Ao longo dos anos, a utilização do protocolo TCX foi estudada e estabelecida com bons resultados em felinos (Cistola et al. 2003; Cistola et al. 2004; Palmones et al. 2009), apresentando baixo custo, volume de aplicação e baixa taxa de complicações.

Em um estudo realizado em cães, foi realizada a comparação entre a administração intravenosa de TZ (2,5 mg/kg cada) e TCX (0,5 mg/kg TZ cada, 1,6 mg/kg cetamina e 0,4 mg/kg xilazina) associado à atropina (0,05 mg/kg). Foram avaliadas variáveis fisiológicas, abolição dos reflexos pedal, anal, palpebral e pupilar, tempo de anestesia, tempo e qualidade da recuperação anestésica, relaxamento muscular, antinocicepção interdigital e na cauda. Os efeitos fisiológicos registrados no TCX em relação ao TZ, foram a redução da f e redução do SpO₂ em alguns pacientes. Não houve alteração na FC, provavelmente pelo uso de atropina. Houve melhora no tempo e qualidade de recuperação, incremento no relaxamento muscular e efeito mais durador da antinocicepção. Embora os animais não tenham sido submetidos a estímulo cirúrgico, o TCX foi considerado um bom substituto para a associação TZ em cães (Chen et al. 2005).

A utilização do TCX para realização de orquiectomia em cães, o protocolo TCX foi administrado na dose de 0,04 mL/kg, pela via intramuscular, desencadeando um tempo de preenchimento capilar elevado e taquipneia por aproximadamente 30 minutos. Aproximadamente 40% dos cães necessitaram de suplementação anestésica para concluir o procedimento, baseado em movimento, aumento da frequência cardíaca, frequência respiratória, reflexo palpebral e tônus mandibular. Além disso, foi administrado tramadol e anti-inflamatório não esteroideal para suprir o baixo potencial analgésico do protocolo (Landry & Maza 2020).

Em um estudo em gatos, foi realizada a comparação da latência, duração e recuperação anestésica, além de efeito antinociceptivo no flanco. As associações comparadas foram TZ (4 mg/kg), TZ associado à cetamina (6,6 mg/kg) e TZ associado à cetamina e xilazina (1 mg/kg). Todos os grupos receberam atropina (0,04 mg/kg). O grupo TCX apresentou efeito mais duradouro da anestesia e na abolição dos reflexos aos estímulos nociceptivo quando comparado com os demais grupos (Palmones et al. 2009).

Em outro estudo em que foi utilizado TCX em gatos pela via intramuscular, foi necessária apenas uma dose de 0,08 mL/kg em 92% dos animais para conclusão da cirurgia de orquiectomia ou ovariectomia, com aumento significativo em pressão arterial sistólica com estímulo cirúrgico e redução da temperatura corporal dos pacientes em aproximadamente 2 °C ao longo do tempo. Outras variáveis como FC e SpO₂ não foram alteradas significativamente. Os autores consideram que a analgesia pós-operatória desse protocolo pode ser insuficiente devido ao curto tempo de ação analgésica da xilazina, sugerindo a adição de um anti-inflamatório não esteroide para maior conforto (Cistola et al. 2004).

A comparação entre TCX e a associação medetomidina-cetamina-buprenorfina (MCB) foi estudada na realização de ovariectomia em gatas não domesticadas. Os autores optaram por utilizar TCX na dose de 0,08 mL/kg pela via intramuscular. Os efeitos cardiovasculares se limitaram a valores um pouco mais elevados de FC e PAM do grupo TCX do que no MCB. O protocolo MCB foi considerado mais eficaz. Porém, seu custo e acessibilidade aos fármacos pode limitar seu uso (Cistola et al. 2003).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, S.E.; HOLM, J.L. Lactate: physiology and clinical utility. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 18, p. 123-132, 2008.

BAIER, M.E.; MONTEIRO, E.R.; HERRERA BECERRA, J.R.; MARTINS, L.G.B.; SOUZA, M.J. Determination of the effective dosage of tiletamine–zolazepam–ketamine–xylazine, with or without methadone, in dogs, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 49 (3), p. 304-307, 2022.

BLOOR, B.; FRANKLAND, M.; ALPER, G.; RAYBOULD, D.; WEITZ, J.; SHURTLIFF, M. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 263, p. 690–697, 1992.

CHEN, H.C.; YEOH, H.Y.; YEOH, E. C. Comparison of tiletamine-zolazepam and tiletamine-zolazepam-ketamine-xylazine administered intravenously in dogs. **Malaysian Journal of Veterinary Research**, v.17, n. 2, 2005

CILLEY, R.E.; SCHARENBERG, A. M.; BONGIORNO, P. F.; GUIRE, K. E.; BARTLETT, R. H. Low oxygen delivery produced by anemia, hypoxia, and low cardiac output. **Journal of Surgery Research**, v. 51, p. 425-433, 1991.

CISTOLA, A. M.; GOLDBERGER, F. J.; CENTONZE, L. A.; MCKAY, L. W.; LEVY, J. K. 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.

CISTOLA, A.M.; GOLDBERGER, F. J.; LEVY J. K.; WAAS, A. M.; ROBERTSON S. A. Comparison of two injectable anesthetic regimes in feral cats at a large-volume spay clinic. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, p. 101-102, 2003.

DIMITRI, S.; STAMPFER, H.; MARTIN, J. H. When less is more – efficacy with less toxicity at the ED50. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.83, n. 7, p. 1365-1368, 2017.

FAYYAS, S.; KERR, C. L.; DYSON, D. H.; MIRAKHUR, K. K. The cardiopulmonary effects of anesthetic induction with isoflurane, ketamine-diazepam or propofol-diazepam in the hypovolemic dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n.2, p. 110-123, 2009.

FLACKE, W.E.; FLACKE, J.W.; BLOOR, B.C.; MCINTEE, D. F.; SAGAN, M. Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 7, n. 41, p. 41-49, 1993.

HAMPTON, C. E.; RIEBOLD, T. W.; LEBLANC, N. L.; SCOLLAN, K. F.; MANDSAGER, R. E.; SISSON, D. D. Effects of intravenous administration of tiletamine-zolazepam, alfaxalone, ketamine-diazepam, and propofol for induction of anesthesia on cardiorespiratory and metabolic

variables in healthy dogs before and during anesthesia maintained with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, v. 80, n. 1, p. 33-34, 2019.

HANG, L.; SHAO, D.; GU, Y. The ED50 and ED95 of ketamine for prevention of postoperative hyperalgesia after remifentanyl-based anaesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. **Swiss Medical Weekly**, v. 141, 2011.

HASKINS, S.; PASCOE, P. J.; ILKIW, J. E.; FUDGE, J.; HOPPER, K.; ALDRICH, J. Reference cardiopulmonary values in normal dogs. **American Association for Laboratory Animal Science**, v. 55, n. 2, p. 156-161, 2005.

ILBACK, N. G.; STALHANDSKE, T. Cardiovascular effects of xylazine recorded with telemetry in the dog. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 50, n. 10, p. 479–483, 2003.

KO, J.C.H.; THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J. An alternative drug combination for use in declawing and castrating cats. **Veterinary Medicine**, v. 88 p. 1061-1065, 1993a.

KO, J. C. H.; WILLIAMS, B. L.; SMITH, V. L.; MCGRATH, C. J.; JACOBSON, J. D. 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, 1993b.

KO, J. C. H.; THURMON, J. C.; BENSON, G. J.; TRANQUILLI, W. J. OLSON, W. A. A new drug combination for use in porcine cesarian sections. **Veterinary Medicine**, v. 88, p. 466- 472, 1993c.

KO, J. C.; BARLETTA, M.; SEN, I.; WEIL, A. B.; KRIMINS, R. A.; PAYTON, M. E. CONSTABLE, P. Influence of ketamine on the cardiopulmonary effects of intramuscular administration of dexmedetomidine-buprenorphine with subsequent reversal with atipamezole in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 242, no. 3, p. 339 – 345, 2013.

KRIMINS, R. A.; KO, J. C.; WEIL, A. B.; PAYTON, M. E.; CONSTABLE, P. D. Hemodynamic effects in dogs after intramuscular administration of a combination of dexmedetomidine-butorphanol-tiletamine-zolazepam or dexmedetomidine-butorphanol-ketamine. **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, p. 1363-1370, 2012.

LAKE, C. L. Anatomia e fisiologia cardiovascular. In: BARASH, P. G.; CULLEN, B. F.; STOELTING, R. K. (eds) **Anestesia Clínica**. São Paulo, Manole. 2004. p. 853-81.

LANDRY, J; MAZA, P. Effectiveness of the anaesthetic combination of tiletamine, zolazepam, ketamine and xylazine for the sterilisation of street dogs in field clinics. **Veterinary Record Case Reports**, v. 8, 2020.

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

LESCANO, J.; QUEVEDO, M.; BASELLO, L.; CRESPO, A.; FERNANDEZ, V. 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.

LIN, H. C.; WALLACE, S. S.; TYLER, J. W.; ROBBINS, R. L.; THURMON, J. C.; WOLFE, D. F.; Comparison of tiletamine-zolazepam-ketamine and tiletamine-zolazepam-ketamine-xylazine anaesthesia in sheep. **Australian Veterinary Journal**, v. 71, n. 8, p. 239-242, 1994.

LU, D.Z.; JIANG, S.; YU, S.M. FAN, H.G. 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.

MAGOON, K. E.; HSU, W. H.; HEMBROUGH, F. B. The influence of atropine on the cardiopulmonary effects of a xylazine-ketamine combination in dogs. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie**, v. 293, p. 143-153, 1988.

MCGHEE BH, BRIDGES EJ. Monitoring arterial blood pressure: what you may not know. **Critical Care Nurse**, v. 22, p. 60-78, 2002.

MELLEMA, M. S.; MCINTYRE, R. Cardiac output monitoring. In: SILVERSTEIN, D. C.; HOPPER, K. (eds.). **Small Animal Critical Care Medicine**. (2 ed.). Saunders Elsevier, Missouri, 2015. p. 962-967.

MONTEIRO, E. R.; FIGUEROA, C. D. N.; CHOMA, J. C.; CAMPAGNOL, D.; BETTINI, C. M. 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.

MONTEITH, K. L.; MONTEITH, K. B.; SCHMITZ, L. E.; BRINKMAN, T. J.; DEPERNO, C. S.; JENKS, J. A. 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.

MUTOH, T.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N. Effects of medetomidine-midazolam, midazolam-butorphanol, or acepromazine-butorphanol as premedicants for mask induction of anesthesia with sevoflurane in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 63, n. 7, p. 1022-1028, 2002.

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.

PANG, D.; BOYSEN, S. Lactate in veterinary critical care: pathophysiology and management. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 43, p. 270-279, 2007.

PYPENDOP, B.H.; VERSTEGEN, J.P. Cardiovascular effects of romifidine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, p. 490-495, 2001.

PYPENDOP, B.H.; VERSTEGEN, J.P. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. **Veterinary Surgery**, v. 27, p. 612–622, 1998.

RAUSER, P.; LEXMAULOVA, L.; SRNEC, R.; LORENZOVA, J.; KECOVA, H.; CRHA, M.; FICTHEL, T.; NOVOTNA, R.; DVORAK, M.; NECAS, A. 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.

SELNDINGER, S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: A new technique. **Acta Radiologica**, v. 39, n. 5, p. 368-376, 1953.

STEFFEY, E.P.; MAMA, K.R.; BROSNAN, R.J. Inhalant Anesthetics. In: Grimm KA, Lamont LA, Tranquili WJ, Grenne SA, Robertson (eds). **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia (5th ed)**. Wiley Blackwell, USA. 2015. p.292-326.

TAKESHITA, H.; OKUDA, Y.; SARI, A. The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. **Anesthesiology**, v. 36, p. 69-75, 1972.

WANG, T.; HE, Q.; ZHANG, W.; ZHU, J.; NI, H.; YANG, R.; LIU, Q.; XU, L.; YAO, M. Determination of the ed₅₀ and ed₉₅ of intravenous bolus of norepinephrine for the treatment of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 19, p. 1763-1770, 2020.

WHEELER, A. P.; BERNARD, G. R.; THOMPSON, B. T.; SCHOENFELD, D.; WIEDEMANN, H. P.; BOISBLANC, B.; CONNORS, A. F.; HITE, R. D.; HARABIN, A. L. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. **New England Journal of Medicine**, v. 354, p. 2213-2224, 2006.

WILLIAMS, L. S.; LEVY, J. K.; ROBERTSON, S. A.; CISTOLA, A. M.; CENTONZE, L. A. 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.

ZHANG, H.; NGUYEN, D. N.; SPAPEN, H.; MOOCK, M.; MACIEL, F.; VINCENT J. L. Sodium nitroprusside does not influence tissue oxygen extraction capabilities during a critical reduction in oxygen delivery. **Cardiovascular Research**, v. 30, p. 240-245, 1995.