



ALAN CLAUDIO RAMIRES SILVA

VICTOR RAFAEL MARTINEZ CAETANO

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM ANIMAIS SUBMETIDOS À ANESTESIA
GERAL**

**Jaguariúna
2016**

ALAN CLAUDIO RAMIRES SILVA

VICTOR RAFAEL MARTINEZ CAETANO

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM ANIMAIS SUBMETIDOS À ANESTESIA
GERAL**

Trabalho de Conclusão apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Faculdade de Jaguariúna, como requisito parcial para a obtenção do título de médico veterinário.

Orientador: Prof^a. Maria Carolina Vivian Garcia de Queiroz

**Jaguariúna
2016**

SUMÁRIO

1. RESUMO	4
2. ABSTRACT	4
3. PALAVRAS-CHAVE	4
4. KEY WORDS	5
5. INTRODUÇÃO	5
6. HEMATOLOGIA	5
7. FÁRMACOS MAIS UTILIZADOS EM PROCEDIMENTOS ANESTÉSICOS	6
a. PROPOFOL	6
b. ISOFLUORANO	7
c. XILAZINA	8
I. ASSOCIAÇÃO COM CETAMINA	8
d. ACEPROMAZINA	9
8. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS RELACIONADAS AOS FÁRMACOS ANESTÉSICOS	10
9. CONCLUSÃO	13
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

1. RESUMO

Constantemente, os médicos veterinários procuram medicamentos anestésicos que sejam seguros para utilização em procedimentos cirúrgicos. Todos os fármacos provocam efeitos colaterais, podendo modificar desde parâmetros fisiológicos até hematológicos que, geralmente, estão relacionados ao estresse e marginalização celular.

A anestesia geral é uma possível causa de desequilíbrio ácido-base, podendo gerar acidose metabólica e os parâmetros hematológicos podem sofrer decréscimo durante a anestesia, devido à vasodilatação e hemodiluição por passagem de fluidos do espaço extravascular para o intravascular.

Anestésicos podem afetar a função de sistemas orgânicos e essas alterações têm sido estudadas. Todavia, ainda pouco se sabe sobre seus potenciais efeitos sobre parâmetros de patologia clínica.

2. ABSTRACT

Constantly, veterinarians seek anesthetic drugs that are safe for use in surgical procedures. All drugs cause side effects, ranging from physiological to hematological parameters that are usually related to stress and cell marginalization.

General anesthesia is a possible cause of acid-base imbalance, which can lead to metabolic acidosis and hematological parameters may decrease during anesthesia due to vasodilation and hemodilution by fluid passage from the extravascular to intravascular space.

Anesthetics may affect the function of organic systems and these changes have been studied. However, little is known about this potential effects on clinical pathology parameters.

3. PALAVRAS-CHAVE

Cirurgia, sedação, sangue, fármacos, patologia clínica

4. KEY WORDS

Surgery, sedation, blood, drugs, clinic pathologic

5. INTRODUÇÃO

Anestésicos sozinhos ou combinados geram condições eficientes e seguras para a realização de procedimentos médicos ou cirúrgicos (ALLEN *et al.*, 1986).

O uso de anestésicos seguros que causam estados de sedação, com diminuição do estresse é essencial durante a anestesia. Porém, muitos anestésicos causam bradipnéia, bradicardia, alterações nos níveis séricos de uréia e creatinina e nos parâmetros hematológicos, que podem afetar a homeostase dos pacientes. Os anestésicos podem alterar consideravelmente a contagem de células sanguíneas periféricas (hemácias, neutrófilos e linfócitos) devido às reações oxidativas. Todos esses mecanismos podem cooperar para a imunossupressão e mudanças hemodinâmicas, com déficit de oxigenação e perfusão tecidual, evidenciando, assim, que o uso de anestésicos afeta o equilíbrio celular (TSUCHIYA *et al.*, 2002).

Reduções de 15 a 20% do volume sanguíneo já colaboram com o aparecimento de relevantes alterações hemodinâmicas, constatando efeitos deletérios (LANEVSKI & WARDROP, 2001; TOCCI, 2010).

Os objetivos do presente trabalho são ressaltar a importância e revisar as possíveis alterações hematológicas causadas pelo uso de fármacos anestésicos na rotina clínica em animais domésticos, a fim de melhorar as condições fisiológicas da anestesia e prever complicações no período pós-operatório.

A metodologia adotada foi a revisão bibliográfica, pesquisa na literatura e trabalhos científicos que abordem o assunto.

6. HEMATOLOGIA

A hematologia é o estudo dos componentes celulares do sangue e dos fatores de coagulação (KERR, 2003).

No hemograma e leucograma, os parâmetros avaliados são: número de hemácias, concentração de hemoglobina, volume globular, proteínas plasmáticas e contagem total e diferencial de leucócitos (LOPES & CUNHA, 2002; KERR, 2003). Os leucócitos têm sua função, principalmente, nos tecidos e estão em menor número que os eritrócitos séricos (DUKES, 1996).

O equilíbrio entre o fornecimento e a demanda varia entre as espécies (KERR, 2003). Independente da mínima variação com a idade, a contagem total de leucócitos permanece dentro da faixa de normalidade (BUSH, 2004).

Com relação à função hepática, os fármacos podem ocasionar alterações nas mitocôndrias das células hepáticas e hepatotoxicidade por diversos meios, sendo eles: 1) reações comprometendo o equilíbrio do hepatócito; 2) alteração de proteínas transportadoras relacionadas com o fluxo de ácidos biliares; 3) reações imunes aos metabólitos gerados no fígado; 4) hepatotoxicidade causada por células inflamatórias; 5) apoptose e 6) estresse oxidativo (JAESCHKE *et al.*, 2002; LABBE *et al.*, 2008).

7. FÁRMACOS UTILIZADOS EM PROCEDIMENTOS ANESTÉSICOS

a. PROPOFOL

O propofol é um alquilfenol sedativo e anestésico geral de curta duração (VIANA, 2014). Pode ser usado como agente de indução, seguido de inalantes como o halotano ou o isoflurano. O mecanismo de ação não está bem definido, mas pode ser semelhante ao dos barbitúricos (PAPICH, 2012). É administrado por via intravenosa e é rapidamente distribuído a todos os tecidos do corpo. A perda de consciência geralmente ocorre dentro de 40 segundos. A duração de uma injeção em bôlus é de 3 a 5 minutos (ASCHENBRENNER & VENABLE, 2008).

O propofol produz anestesia de curta duração, seguida por uma recuperação rápida e suave. É usado com segurança e efetividade para indução e procedimentos cirúrgicos de curta duração. Também é apropriado para procedimentos que requerem episódios anestésicos repetidos em cães e gatos, sem ocasionar efeitos adversos (PAPICH, 2012).

Apneia e depressão respiratória são os efeitos colaterais mais comuns, que são mais prováveis quando a dose é aumentada. O propofol pode induzir a uma depressão cardiovascular dependente da dose, mas a gravidade de eventos cardíacos adversos em geral é baixa. Pode causar movimentos musculares espontâneos, respiração ofegante, nistagmo, salivação e retração da língua em alguns animais (PAPICH, 2012). É um medicamento que deve ser usado com cautela em lactantes e portadores de choque, estresse intenso, hepatopatias, hipoproteinemia, hiperlipidemia, choque anafilático e convulsões (VIANA, 2014).

É um fármaco que atravessa a placenta e é metabolizada no fígado, mas também através de vias extra-hepáticas. A recuperação da anestesia é rápida e tem deficiência psicomotora mínima (ASCHENBRENNER & VENABLE, 2008).

b. ISOFLUORANO

O isoflurano é um anestésico geral inalatório (VIANA, 2014) que produz depressão generalizada e reversível do sistema nervoso central. É um líquido volátil em temperatura ambiente que não é inflamável nem explosivo em misturas com ar ou oxigênio (BRUNTON *et al.*, 2012). Está associado à rápida anestesia e taxas de recuperação rápidas. É biotransformado em apenas uma pequena porcentagem e tem efeitos mínimos sobre outros órgãos (PAPICH, 2012).

Não deve ser usado em pacientes com histórico de hipertermia maligna; usar com cautela em gestantes e portadores de traumatismo craniano e miastenia grave. Os principais efeitos colaterais de seu uso são: hipotensão, depressão respiratória, arritmias cardíacas, náuseas, vômito e íleo paralítico (VIANA, 2014).

Mais de 99% do isoflurano inalado é excretado inalterado pelos pulmões. Aproximadamente 0,2% do isoflurano absorvido sofre metabolismo oxidativo, essa pequena quantidade de produtos de degradação do isoflurano não é suficiente para produzir qualquer toxicidade renal, hepática ou de outro órgão. O isoflurano não parece ser mutagênico, teratogênico ou carcinogênico (BRUNTON *et al.*, 2012).

c. XILAZINA

A xilazina é um análogo da clonidina, com características sedativas, analgésicas e antieméticas (VIANA, 2014) e está entre os sedativos mais utilizados em animais pelo fato de propiciar uma intensa sedação e analgesia, o que facilita sua manipulação, além de contribuir para indução e recuperação mais suaves da anestesia (MANICA, 2003).

Não é indicado para uso em animais com arritmias ventriculares ou que receberam epinefrina; usar com extrema cautela em pacientes muito debilitados ou portadores de disfunções cardíacas ou respiratórias, choque, hipotensão, desordens convulsivas e insuficiência hepática ou renal severas. Os principais efeitos adversos são: êmese, tremores musculares, bradicardia, bradipnéia, aerofagia, sialorréia; doses elevadas determinam depressão nervosa e respiratória que podem levar a óbito (VIANA, 2014).

A xilazina promove efeitos importantes no sistema cardiovascular, como diminuição da frequência cardíaca com bloqueios atrioventriculares de até terceiro grau, redução do débito cardíaco e aumento inicial da pressão arterial. No sistema respiratório, causa a depressão respiratória dose-dependente, podendo ocorrer queda da frequência respiratória e do volume-minuto, principalmente após administração venosa ou mesmo intramuscular, quando são empregadas doses mais altas (MANICA, 2003).

I. ASSOCIAÇÃO COM CETAMINA

A cetamina é um agente anestésico cujo mecanismo de ação exato é desconhecido, mas a maioria das evidências sugere que age como um agente dissociativo. Produz moderada analgesia e modula a via da dor ao atuar como antagonista não competitivo. É rapidamente biotransformada na maioria dos animais (com meia-vida de 60 a 90 minutos nos cães), contudo, metabólitos podem produzir efeitos antagonistas mais prolongados (PAPICH, 2012).

Em cães, ratos, cobaias, coelhos e gatos, a cetamina é largamente empregada em associação com a xilazina, para contenção química e realização de procedimentos de pequeno porte (MANICA, 2003).

d. ACEPROMAZINA

A acepromazina é um tranquilizante fenotiazínico que bloqueia os receptores para dopamina no sistema nervoso central e deprime o sistema reticular ativador, ocasionando sedação. A acepromazina bloqueia também os receptores alfa-adrenérgicos. Ela não é um analgésico, mas potencializa os efeitos de fármacos analgésicos, notadamente os opióides (PETERSON & KUTZLER, 2011). Pode ser administrada por vias oral, intravenosa ou intramuscular. Quando associada a anestésicos gerais, principalmente barbitúricos e agentes inalatórios, as doses destas medicações podem ser reduzidas. A acepromazina também apresenta ação antimuscarínica e bloqueia a noradrenalina em receptores adrenérgicos. Devido ao bloqueio de receptores na musculatura lisa, a acepromazina também provoca vasodilatação (PAPICH, 2012).

Sedação e ataxia são efeitos colaterais comuns. Movimentos musculares involuntários, tremores, distonia ou efeitos parkinsonianos são raros, mas podem ser observados após a administração de acepromazina em animais.

A acepromazina pode potencializar outros medicamentos que provocam vasodilatação (PAPICH, 2012).

Não deve ser usado em portadores de insuficiência hepática, doença cardíaca, caquexia, hipovolemia, choque, tétano ou intoxicação por estricnina; usar com cautela em gestantes ou pacientes geriátricos (VIANA, 2014).

A acepromazina é metabolizada pelo fígado e eliminada pelos rins e, como resultado, possui meia vida longa nos animais jovens. A duração do efeito em animais jovens é tipicamente de quatro a oito horas (PETERSON & KUTZLER, 2011).

8. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS RELACIONADAS AOS FÁRMACOS ANESTÉSICOS

Segundo Delogu *et al.* (2004), fármacos comumente utilizados na prática da anestesia podem alterar significativamente o estado oxidativo das células T periféricas. Esse mecanismo pode contribuir para a supressão imunológica que ocorre transitoriamente no período pós-operatório. Em um trabalho publicado pelos mesmos autores, o tiopental não gerou nenhuma alteração mitocondrial linfocitária; o propofol e o droperidol não induziram nenhum efeito sobre o estado oxidativo das células T, enquanto a succinilcolina afetou significativamente o estado oxidativo dos linfócitos.

Os glicocorticóides e as catecolaminas, os principais hormônios de estresse, inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias. Assim, sistemicamente, uma resposta imunológica excessiva, através da ativação do sistema de estresse, estimula um importante mecanismo de reatualização negativa, que protege o organismo a partir da eliminação de citocinas pró-inflamatórias e outros produtos de macrófagos ativados com potencial de danificar o tecido (ELENKOV & CHROUSOS, 2002).

Existem duas subpopulações principais de linfócitos auxiliares periféricos: TH1 e TH2, e o estresse cirúrgico aumenta o número de TH2 e diminui o número de TH1, alterando a relação entre os dois grupos. A relação TH1 e TH2 diminuiu significativamente após a anestesia com isoflurano, enquanto não se alterou após a anestesia com propofol, demonstrando que o propofol promoveu menor imunossupressão relacionada ao estresse cirúrgico em comparação ao isoflurano (INADA *et al.*, 2004).

Estudos demonstraram que imunossupressão ocorre em pacientes que se submeteram a cirurgias sob anestesia geral e evidências indicam que a apoptose desempenha um papel importante na determinação de linfocitopenia pós-cirúrgica, contribuindo com a imunossupressão (DELOGU *et al.*, 2001b).

Karahalil *et al.* (2005), demonstraram em humanos submetidos a cirurgias cardíacas, que o propofol e diazepam associados não causam alterações cromossômicas ou quantitativas em linfócitos periféricos. O propofol ainda parece ser capaz de preparar os tecidos contra o ataque oxidativo, podendo ser aplicado em pacientes que sofrem de

um processo isquêmico, por exemplo, já que protege células de diversos órgãos (DE LA CRUZ *et al.*, 1998).

O α -tocoferol é um potente antioxidante que protege eficazmente membranas biológicas contra danos oxidativos através da coordenação com ácido ascórbico. Uma vez que o propofol tem uma estrutura fenólica semelhante ao do tocoferol α , este anestésico intravenoso pode também possuir atividade antioxidante semelhante. Para testar esta hipótese, foi examinado o efeito do propofol na lesão oxidativa de eritrócitos humanos. Um estudo de ressonância mostrou que os radicais derivados de propofol foram continuamente gerados durante a oxidação das membranas de eritrócitos através de um mecanismo inibido pelo ácido ascórbico. Estes e outros resultados sugerem que o propofol interage com o ácido ascórbico, exibindo assim a atividade antioxidante potente. A análise cinética revelou que o propofol aumentou a fluidez da membrana de eritrócitos, aumentando assim a sua resistência ao estresse físico e hemodinâmico. Além disso, uma maior preservação do número de glóbulos vermelhos foi visto após o uso de propofol em comparação com anestesia com sevoflurano convencional. Assim, o propofol pode proteger eritrócitos contra o estresse oxidativo e o estresse físico, indicando o seu potencial como um antioxidante eficiente e seguro (TSUCHIYA, 2002). Resultados semelhantes foram encontrados por Runzer *et al.* (2002) em camundongos.

Em um estudo com seis gatos saudáveis, os animais foram anestesiados com propofol por 10 dias consecutivos. Após o terceiro dia, houve um aumento significativo nos corpúsculos de Heinz, sugerindo que o fármaco promoveu indução de lesão oxidativa em hemácias de animais saudáveis (ANDRESS, 1995).

Costa (2009) avaliou a associação de propofol e tramadol em diversos parâmetros, utilizando 8 animais submetidos a duas anestésias com intervalo. Nesse estudo foi demonstrado que a associação de propofol e tramadol reduziu a contagem de hemácias, hemoglobina e hematócrito, provavelmente devido a vasodilatação periférica, que corrobora com as sugestões de Hoka *et al.* (1998) de que o propofol aumenta a capacidade vascular sistêmica, como resultado de uma inibição do sistema nervoso simpático. A associação nesse experimento também reduziu as contagens de leucócitos totais e linfócitos, e o autor associou esse resultado com provável elevação da noradrenalina circulante.

Em outro estudo, elevadas concentrações de halotano também geraram uma diminuição do hematócrito no cão. O hematócrito, volume do plasma e a hemodinâmica ventricular foram estudados em altas e baixas concentrações de halotano antes e depois de esplenectomia em cães. Sugeriu-se que o cão tem outras áreas de sequestro de células vermelhas além do baço, já que o hematócrito continuou reduzido com elevadas concentrações de halotano mesmo após a esplenectomia (MERIN *et al.*, 1977).

O congestionamento do baço induzido por fármacos já foi descrito em cães, secundário à administração de barbitúricos e fenotiazínicos, em estudo que demonstrou que uma esplenomegalia importante ocorre rapidamente após a administração desses fármacos (O'BRIEN, 2004).

Em um estudo com coelhos, a associação de cetamina e xilazina provocou uma elevação momentânea dos níveis séricos de uréia e creatinina (GIL *et al.*, 2003).

A função cardiopulmonar foi avaliada em gatos saudáveis tratados com uma associação de xilazina e cetamina, pela via intramuscular. Diversos parâmetros fisiológicos como pressão arterial média e pressão venosa central apresentaram alteração, porém os valores dos gases sanguíneos permaneceram estáveis (ALLEN *et al.*, 1986).

A associação de xilazina e cetamina foi avaliada após a administração epidural em caprinos urêmicos e saudáveis. Hemoglobina e hematócrito não apresentaram alteração entre os dois grupos, porém a contagem total de leucócitos e valores de uréia e creatinina foram maiores nos animais urêmicos. (SINGH *et al.*, 2007).

A xilazina, o diazepam e a clorpromazina são úteis para sedação ou tranquilização em ovelhas, porque estes sedativos produzem indução rápida e de longa duração com relaxamento muscular suficiente. Houve diminuições importantes nos valores de hemoglobina e hematócrito durante o uso de xilazina nesses animais (HABIB *et al.*, 2002).

Os valores de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, sódio, fosfato, magnésio e potássio foram reduzidos em ratos submetidos a anestesia com isoflurano. Os valores de patologia clínica foram afetados por todos os anestésicos inalatórios estudados, porém o isoflurano foi considerado o mais seguro (DECKARDT *et al.*, 2007). O isoflurano prejudica o sistema de defesa antioxidante e este estresse pode desempenhar um papel

na toxicidade renal induzida pelo fármaco (DURAK *et al.*, 1999).

No estudo de Moriaski *et al.* (1998), foi analisado se a anestesia com sevoflurano modifica o número de leucócitos circulantes em seres humanos. Cinquenta e nove pacientes submetidos a cirurgias eletivas foram anestesiados com sevoflurano em oxigênio. Amostras de sangue arterial foram obtidas antes da indução anestésica e aos 20 minutos. Embora o número total de leucócitos tenha permanecido constante, os neutrófilos circulantes diminuíram e os linfócitos aumentaram.

Delogu *et al.* (2001a), ao anestésiar humanos, observaram aumento da apoptose de neutrófilos associado a alterações significativas na função mitocondrial.

9. CONCLUSÃO

Os fármacos anestésicos sabidamente promovem alterações fisiológicas nos animais, porém é importante que as alterações sejam estudadas mais detalhadamente nos parâmetros hematológicos.

Através da presente pesquisa conclui-se que efeitos colaterais estarão presentes com o uso de todos os fármacos estudados. Fármacos comumente utilizados na rotina como propofol, acepromazina e isoflurano promovem importantes alterações na função e quantidade de células como hemácias e linfócitos. Por isso, devemos conhecer essas alterações hematológicas, e determinar em cada situação a melhor conduta anestésica, a fim de zelar pela saúde do animal e beneficiar sua recuperação no período pós-anestésico.

Através da elaboração deste trabalho, conclui-se ainda que não há estudos suficientes e que englobem todos os fármacos utilizados na rotina anestésica, quando se consideram as alterações hematológicas, evidenciando assim a importância e necessidade de pensarmos nesse assunto.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, D. G. *et al.* **Evaluation of a xylazine-ketamine hydrochloride combination in the cat.** Canadian Journal of Veterinary Research, v. 50, p. 23-26, 1986. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1255153/>

ANDRESS, J. L.; DAY, T. K.; DAY, D. G. **The effects of consecutive days propofol anesthesia on feline red blood cells.** Veterinary Surgery, Davis, v. 24, p. 277-282, 1995. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-950X.1995.tb01331.x/abstract>

ASCHENBRENNER, D. S.; VENABLE, S. J. **Drug Therapy in Nursing.** The Point, 3rd edition, 2008.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman.** Editora Amgh, 12ª edição, 2012.

BUSH, B. M. **Interpretação de Resultados Laboratoriais para Clínicos de Pequenos Animais.** 1 ed. São Paulo: Roca, 2004.

COSTA, P. F. **Parâmetros ventilométricos, cardiovasculares, hematológicos e índice biespectral, em cães anestesiados com infusão contínua de propofol, associado ou não ao tramadol.** Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Campus Jaboticabal, 2009.

DECKARDT, K. *et al.* **The effects of inhalation anaesthetics on common clinical pathology parameters in laboratory rats.** Food and Chemical Toxicology, v. 45, p. 1709-1718, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691507001068>

DE LA CRUZ, J. P.; CARMONA, J. A.; SANCHEZ DE LA CUESTA, F. **The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat.** Anesthesia and Analgesia, Baltimore, v. 87, p. 1141-6, 1998. Disponível em: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/1998/11000/The_In_Vitro_Effects_of_Propofol_on_Tissular.31.aspx

DELOGU, G. *et al.* **Circulating neutrophils exhibit enhanced apoptosis associated whit mitochondrial dysfunctions after surgery under general anaesthesia.** Acta Anaesthesiologica Scandinavica, Copenhagen, v. 45, n. 1, p. 87-94, 2001a. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1399-6576.2001.450114.x/full>

DELOGU, G. *et al.* **Mitochondrial perturbations and oxidant stress in lymphocytes from patients undergoing surgery and general anesthesia.** Archives of Surgery, Baltimore, v. 136, p. 1190 -1196, 2001b. Disponível em: <http://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/392196>

DELOGU, G. *et al.* **Oxidative stress and mitochondrial glutathione in human lymphocytes exposed to clinically relevant anesthetic drug concentrations.** Journal of Clinical Anesthesia, Stoneham, v. 16, p. 189 -194, 2004. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952818004000303>

DUKES, H. H. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1996.

DURAK, I. *et al.* **Isoflurane impairs antioxidant defense system in guinea pig kidney**. Canadian Journal of Anaesthesia, Toronto, v. 46, p. 979-802, 1999. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF03013919>

ELENKOV, I. J.; CHROUSOS, G. P. **Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity**. Annals New York Academy of Sciences, New York, v. 966, p. 290–303, 2002. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x/full>

GIL, A. G. *et al.* **Effects of the anaesthetic/tranquillizer treatments on selected plasma biochemical parameters in NZW rabbits**. Laboratory Animals, v. 37, p. 155-161, 2003. Disponível em: <http://lan.sagepub.com/content/37/2/155.short>

HABIB, S.; DAS, B. C.; ISLAM, M. N.; HOSSAIN, M. K.; AHMED, M. F. **A comparison of xylazine, diazepam, chlorpromazine and prometazine in relation to certain clinical and hematological parameters of indigenous sheep (*Ovis aries*)**. Pakistan Journal Biological Sciences, v. 5, n. 4, p. 484-488, 2002. Disponível em: <http://docsdrive.com/pdfs/ansinet/pjbs/2002/484-488.pdf>

HOKA, S. *et al.* **Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasocnstrictive activity**. Anesthesiology, Philadelphia, v. 89, n. 4, p.1495-1500, 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9856725>

INADA, T. *et al.* **Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery.** *Anaesthesia*, Oxford, v. 59, p. 954–959, 2004. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.2004.03837.x/full>

JAESCHKE, H.; GORES, G. J.; CEDERBAUM, A. L.; HINSON, J. A.; PESSAYRE, D.; LEMASTERS, J. J. **Mechanisms of hepatotoxicity.** *Toxicological Sciences*, v. 65, n. 2, p. 166-176, 2002. Disponível em: <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/65/2/166.short>

KARAHALIL, B. **Diazepam and propofol used as anesthetics during open-heart surgery do not cause chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes.** *Mutation Research*, Cambridge, v. 581, p. 181–186, 2005. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383571804003286>

KERR, M. G. **Exames Laboratoriais em Medicina Veterinária.** 2. ed. São Paulo: Roca, 2003.

LABBE, G.; PESSAYRE, D.; FROMENTY, B. **Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies.** *Fundamental Clinical Pharmacology*, v. 22, n. 4, p. 335-353, 2008. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1472-8206.2008.00608.x/full>

LANEVSKI, A.; WARDROP, K. J. **Principles of transfusion medicine in small animals.** *Canadian Veterinary Journal*, v. 42, n. 6, p. 447-454, 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1476557/>

LOPES, S. T. A.; CUNHA, C. M. S. **Patologia Clínica Veterinária**. Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria, 2002. Disponível em: http://www.zoo.ba.gov.br/wp-content/files/manual_de_patologia_clnica_veterinria.pdf

MANICA, J. **Anestesiologia: Princípios e Técnicas**. Editora Artmed, 3ª edição, 2003.

MERIN, R. G.; HOFFMAN, W. L.; KRAUS, A. L. **The role of the canine spleen in cardiovascular homeostasis during halotane anesthesia**. *Circulatory Shock*, New York, v. 4, p. 241-246, 1977. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/med/923020>

MORIASKI, H. *et al.* **Leucocytes distribution during sevoflurane anesthesia**. *British Journal of Anaesthesia*, Oxford, v. 80, p. 502-503, 1998. Disponível em: <http://bj.oxfordjournals.org/content/80/4/502.short>

O'BRIEN, R. T. *et al.* **Sonographic features of drug-induced splenic congestion**. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, Raleigh v. 45, n. 3, p. 225-227, 2004. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1740-8261.2004.04039.x/full>

PAPICH, M. G. **Manual Saunders: Terapia Veterinária – Pequenos e Grandes Animais**. Editora Elsevier, 3ª edição, 2012.

PETERSON, M. E.; KUTZLER, M. A. **Pediatria de Pequenos Animais**. Editora Elsevier, 1ª edição, 2011.

RUNZER, T. D. *et al.* **Tissue antioxidant capacity during anesthesia: propofol enhances in vivo red cell and tissue antioxidant capacity in a rat model.** *Anesthesia and Analgesia*, Baltimore, v. 94, p. 89-93, 2002. Disponível em: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/2002/01000/Tissue_Antioxidant_Capacity_During_Anesthesia_.17.aspx

SINGH, K. *et al.* **Effects of Epidural Ketamine-Xylazine Combination on the Clinicophysiological and Haematobiochemical Parameters of Uraemic and Healthy Goats.** *Veterinary Research Communications*, v. 31, p. 133-142, 2007. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11259-006-3367-4>

TOCCI, L.J. **Transfusion medicine in small animal practice.** *Veterinary Clinical North America Small Animal Practice*, v. 40, n. 3, p. 485-494, 2010. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561610000276>

TSUCHIYA, M. *et al.* **Antioxidant protection of propofol and its recycling in erythrocyte membranes.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 165, p. 54-60, 2002. Disponível em: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.165.1.2010134>

VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário.** Editora CEM, 3ª edição, 2014.

WILSON, D. V. *et al.* **The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs.** *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, Philadelphia, v. 31, p. 102-108, 2004. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-2987.2004.00152.x/full>