

EFEITOS ANESTÉSICOS DA ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL OU INTRAMUSCULAR DA ASSOCIAÇÃO DE MIDAZOLAM E CETAMINA RACÊMICA OU S+ EM PERIQUITO AUSTRALIANO (*Melopsittacus undulatus*)

ANESTHETICS EFFECTS OF INTRANASAL OR INTRAMUSCULAR ASSOCIATION OF MIDAZOLAM AND RACEMIC OR S+ KETAMINE IN BUDGERIGARS (*Melopsittacus undulatus*)

Gustavo Aléssio Trevisan¹
Everton Leonardi da Silva¹
Anderson Luiz de Carvalho¹
Rafael Messias Luiz^{1*}

¹Universidade Federal do Paraná, Palotina, PR, Brasil

*Autor para correspondência - rafaelmessiasluiz@gmail.com

Resumo

A anestesia intranasal em aves é considerada uma técnica anestésica segura, simples e eficiente. O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos anestésicos da associação de midazolam (5 mg.kg⁻¹) e cetamina (15 mg.kg⁻¹) nas formulações racêmica (R) ou S+ (S) administrados pela via intranasal (IN) ou intramuscular (IM) em periquitos australianos (*Melopsittacus undulatus*). Foram utilizados oito periquitos em delineamento do tipo *crossover*, em quatro tratamentos: INR, INS, IMR e IMS. Foram avaliados os tempos de latência, decúbito dorsal, anestesia e recuperação, grau de sedação e qualidade de recuperação. Foi observada diferença significativa no tempo de latência entre INS (40,25±10,55 seg) e IMR (74,32±21,77 seg); entre as vias de administração para o tempo de decúbito dorsal, INS (23,93±7,51 min) e INR (28,68±16,13 min), diferente de IMS (60,08±27,37 min) e IMR (74,3±21,77 min) e para tempo de anestesia, INS (45,48±17,94 min) e INR (39,24±15,62 min), diferentes de IMS (75,84±20,20 min) e IMR (79,4±20,73 min). O tempo de recuperação foi significativamente maior em INS (21,55±18,43 min) comparado a IMR (5,1±3,56 min). Pode-se concluir que as duas vias de administração avaliadas podem ser utilizadas em procedimentos de curta duração e não invasivos e a via intranasal é preferível para procedimentos rápidos.

Palavras-chave: aves; benzodiazepínico; dissociativa; contenção química; anestesia intranasal.

Abstract

Intranasal anesthesia in birds is considered a safe, simple and efficient technique. The aim of this study was compare the anesthetic effects of midazolam (5 mg.kg⁻¹) with racemic (R) or S+ (S) ketamine (15 mg.kg⁻¹), administered intranasally (IN) or intramuscularly (IM) in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*). Eight budgerigars were used in a crossover design with four treatments: INR, INS, IMR and IMS. Onset time, dorsal recumbency time duration, total anesthesia time, total recovery time, sedation degree and recovery quality were evaluated. Significant differences were observed in onset

time between INS (40.25 ± 10.55 sec) and IMR (74.32 ± 21.77 sec); between administration vials for dorsal recumbency time, INS (23.93 ± 7.51 min) and INR (28.68 ± 16.13 min), which were different from IMS (60.08 ± 27.37 min) and IMR (74.3 ± 21 min). In total anesthesia time, INS (45.48 ± 17.94 min) and INR (39.24 ± 15.62 min) were different from IMS (75.84 ± 20.20 min) and IMR (20.73 ± 79.4 min). The total recovery time was significantly higher in INS (21.55 ± 18.43 min) compared to IMR (5.1 ± 3.56 min). The results of this study indicated that both administration vials can be used for short time non-invasive procedures and the intranasal vial is preferable for fast procedures.

Keywords: benzodiazepinics; birds; chemical restraint; dissociative; intranasal anesthesia.

Enviado em: 28 julho 2014

Aceito em: 17 novembro 2015

Introdução

A procura por *pets* exóticos, em especial as aves, cria para o médico veterinário, que é requisitado para a realização de procedimentos clínicos e cirúrgicos, um novo nicho de trabalho⁽¹⁾. No entanto, o manejo das aves é uma atividade que demanda extremo cuidado do médico veterinário, pois são espécies de pequeno porte, delicadas e que necessitam de manejo cauteloso^(2,3).

As aves reagem de maneira desfavorável à manipulação⁽³⁾, sendo necessária contenção física para exames e procedimentos, situações que geram estresse e acarretam em liberação de catecolaminas, arritmias, hipercapnia e podem levar ao óbito^(2,4). Para minimizar o estresse e os riscos da manipulação, é recomendado o emprego de sedação e anestesia geral⁽⁵⁻⁷⁾, o que pode ser um desafio para a maioria dos médicos veterinários⁽⁸⁾.

A anestesia inalatória é a técnica anestésica mais indicada para aves⁽⁹⁾, tendo como vantagens rápida indução e recuperação anestésica com mínimos efeitos cardiovasculares e de biotransformação hepática⁽⁸⁾. Mesmo sendo a técnica mais indicada, a anestesia inalatória não é recomendada nos casos de fraturas em ossos pneumáticos, rupturas de sacos aéreos e procedimentos em trato respiratório⁽¹⁰⁾, devendo, nesses casos, se empregar a anestesia injetável.

Como técnica alternativa à anestesia inalatória, a anestesia injetável é indicada para condições a campo e de indisponibilidade de equipamentos de anestesia inalatória, tendo como vantagens baixo custo e praticidade^(5,11). As desvantagens das técnicas injetáveis são o estresse, possibilidade de administração intravascular ou celomática, dor à aplicação, necessidade de biotransformação hepática, recuperação agitada e prolongada^(1,6,8).

A anestesia intranasal é uma técnica de anestesia injetável não invasiva, descrita por Machin & Caulkett⁽¹²⁾ e Vesal & Zare⁽⁶⁾, que proporciona pouco estresse à ave devido à rápida contenção e pouca manipulação, sendo indicada para sedação e anestesia. Bigham & Moghaddam⁽¹³⁾ demonstraram que a sedação intranasal proporciona sedação rápida e segura, de recuperação suave e livre de complicações. São descritas diferentes associações para anestesia pela via intranasal em aves, sendo a associação de cetamina e midazolam indicada por promover anestesia de curta duração, miorelaxamento e recuperação rápida e calma^(3,14,15).

A cetamina é um dos principais fármacos empregados na anestesia em aves, produzindo efeitos variáveis nas diferentes espécies⁽²⁾. Entretanto, os efeitos da cetamina S+ são pouco conhecidos nestes animais, ao passo que em mamíferos esta formulação apresenta maior potência anestésica^(16,17) e causa menos efeitos indesejáveis como catatonia e ataxia, além de promover rápida recuperação anestésica⁽¹⁸⁾.

Os objetivos do presente estudo foram avaliar a viabilidade e comparar os efeitos anestésicos da associação de midazolam e cetamina racêmica ou cetamina S+ administrados pela via intranasal ou intramuscular em periquitos australianos (*Melopsittacus undulatus*).

Material e Métodos

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da instituição de origem, sob o protocolo 13/2013. Foram utilizados oito periquitos australianos (*Melopsittacus undulatus*) adultos jovens, hípidos, de ambos os sexos, alocados em viveiro coletivo com água e ração comercial *ad libitum*. As aves passaram por um período de adaptação ambiental, alimentar e de manejo de quatro semanas.

Após o período de adaptação, as aves foram submetidas a quatro tratamentos, em delineamento do tipo *crossover*, com intervalo de 15 dias. Foram avaliadas duas associações anestésicas, midazolam (5mg/kg) e cetamina racêmica (15mg/kg) ou midazolam e cetamina S+ (15mg/kg), administrados pela via intranasal (IN) ou pela via intramuscular (IM), obtendo-se assim os grupos midazolam e cetamina racêmica intranasal (INR), midazolam e cetamina S+ intranasal (INS), midazolam e cetamina racêmica intramuscular (IMR) e midazolam e cetamina S+ intramuscular (IMS).

No dia do experimento, as aves foram pesadas e os anestésicos aspirados separadamente em seringas de insulina de 30 UI, sendo a cetamina racêmica diluída em água bidestilada para se obter a mesma concentração e volume da cetamina S+. Para a administração dos fármacos, os periquitos foram contidos em decúbito dorsal, sendo que a aplicação intramuscular (IM) foi realizada nos músculos peitorais e, no caso da intranasal (IN), cada fármaco foi administrado isolado e lentamente em uma das narinas.

Após a administração dos fármacos, as aves foram posicionadas em decúbito dorsal sobre colchão térmico e então, foram avaliados, a cada cinco minutos, os tempos de latência (tempo decorrido entre a administração dos fármacos até a observação dos efeitos clínicos, caracterizado pelo decúbito e redução dos reflexos protetores), tempo de decúbito dorsal (período compreendido entre o período de latência e a primeira tentativa de levantar), tempo de anestesia (período compreendido entre o tempo de latência e o retorno dos reflexos) e tempo de recuperação (período compreendido do final do tempo de anestesia até o momento em que a ave conseguisse permanecer em pé e retomar suas atividades).

O grau de sedação foi avaliado após cinco minutos da administração dos fármacos e classificado em quatro graus (S0-S3) por meio de uma escala baseada nos estudos de Valverde et al.⁽¹⁹⁾ e Kamiloglu et al.⁽¹⁾, no qual: S0 foi considerada a melhor sedação, sendo que a ave permanecia com os olhos fechados, em decúbito, relaxada e sem movimentação; S1: ave com olhos abertos, em decúbito, relaxada e apresentava resposta leve a estímulos (resposta à manipulação de asa e perna); S2: ave com olhos abertos, piscando, em decúbito, pouco relaxada, com resposta a estímulos e movimentação leve; S3: ave acordada, ausência de decúbito e responsiva a estímulos.

A qualidade da recuperação foi classificada conforme a escala de Kamiloglu et al.⁽¹⁾ em três graus (R1-R3), no qual R1 correspondia à ave quieta e tranquila; R2: ave com ataxia e tremores ocasionais; R3: ave com ataxia e tremores moderados.

Os resultados foram submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov – Smirnov e os dados paramétricos foram avaliados por análise de variância de uma via seguida por teste de Student Newman Keuls e os dados não paramétricos foram submetidos ao teste Kruskal-Wallis, ambos com 5% de significância.

Resultados

Os períodos de latência observados diferiram significativamente apenas entre INS e IMR, com tempos de $40,25 \pm 10,55$ e $74,32 \pm 21,77$ segundos, respectivamente. O tempo de decúbito dorsal e tempo de anestesia (Tabela 1) apresentaram diferença estatística, uma vez que os grupos INS e INR apresentaram tempos menores que dos grupos IMS e IMR. O tempo de recuperação foi significativamente maior no grupo INS comparado com o grupo IMR.

A avaliação do grau de sedação demonstrou diferença entre INR e os grupos INS e IMS (Tabela 2). Já a qualidade de recuperação não apresentou diferenças significativas entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 1: Médias e desvios-padrão do período de latência, tempo de decúbito dorsal, tempo de anestesia e tempo de recuperação de periquitos-australianos (*Melopsittacus undulatus*) (n=8) anestesiados com midazolam e cetamina S+ ou racêmica pelas vias intranasal ou intramuscular

	Intranasal (IN)		Intramuscular (IM)	
	S+ (S)	Racêmica (R)	S+ (S)	Racêmica (R)
Período de latência (seg)	40,25±10,55 ^A	59,00±17,26	49,88±14,89	74,32±21,77 ^A
Tempo de decúbito dorsal(min)	23,93±7,51 ^{A,B}	28,68±16,13 ^{C,D}	60,08±27,37 ^{A,C}	74,3±21,77 ^{B,D}
Tempo de anestesia (min)	45,48±17,94 ^{A,B}	39,24±15,62 ^{C,D}	75,84±20,20 ^{A,C}	79,4±20,73 ^{B,D}
Tempo de recuperação (min)	21,55±18,43 ^A	10,56±7,08	15,76±9,13	5,1±3,56 ^A

Letras iguais na mesma linha indicam diferença estatística entre os grupos (P<0,05); seg: segundos; min: minutos.

Tabela 2: Porcentagens do grau de sedação e qualidade de recuperação de periquitos australianos (*Melopsittacus undulatus*) (n=8) anestesiados com cetamina S+ e cetamina racêmica, utilizando as vias intranasal ou intramuscular

		Intranasal (IN)		Intramuscular (IM)	
		S+ (S)	Racêmica (R)	S+ (S)	Racêmica (R)
Grau de sedação	S0	8 (100%) ^A	3 (37,5%) ^{A,B}	8 (100%) ^B	7 (87,5%)
	S1	0 (0%)	4 (50%)	0 (0%)	1 (12,5%)
	S2	0 (0%)	1 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)
	S3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Qualidade de recuperação	R1	7 (87,5%)	6 (75%)	4 (50%)	8 (100%)
	R2	1 (12,5%)	2 (25%)	3 (37,5%)	0 (0%)
	R3	0 (0%)	0 (0%)	1 (12,5%)	0 (0%)

S0: ave com os olhos fechados, em decúbito, relaxado e sem movimentação; S1: ave com olhos abertos, em decúbito, relaxada e resposta leve a estímulos; S2: ave com olhos abertos, piscando, em decúbito, relaxada, com resposta a estímulos e movimentação leve; S3: ave acordada, ausência de decúbito e responsiva a estímulos. R1 corresponde à ave quieta e tranquila; R2: ave com ataxia e tremores ocasionais; R3: ave com ataxia e tremores moderados. Letras iguais na mesma linha indicam diferença estatística entre os grupos (P<0,05).

Discussão

As doses dos fármacos empregados neste estudo encontram-se dentro dos valores descritos na literatura para a anestesia de aves e se mostraram eficientes para a anestesia de curta duração em periquitos. Em virtude da grande variedade de espécies, são descritas diferentes doses para uso pela via intranasal em aves. Vesal & Eskandari⁽⁶⁾ descreveram o uso de 3,36 mg/kg de midazolam associado a 40 a 50 mg/kg de cetamina em periquitos. Em canários, Vesal & Zare⁽³⁾ relataram doses entre 12,5 e 15,6 mg/kg de midazolam, Beier et al.⁽¹⁴⁾ utilizaram 20mg/kg de cetamina associada a 3,5 mg/kg de midazolam em pombas, Bitencourt et al.⁽¹⁵⁾ utilizaram doses de 15 mg/kg de cetamina e 1 mg/kg de midazolam. Já Bigham & Moghaddam⁽¹³⁾ recomendaram a dose de 13 mg/kg de midazolam em verdilhões e, segundo

estes autores, a anestesia pela via intranasal proporcionou sedação de boa qualidade com rápida recuperação. Embora no presente estudo tenha-se empregado uma dose mais baixa de midazolam (5 mg/kg), foram observados resultados semelhantes.

A diferença observada entre os grupos INS e IMR para o tempo de latência pode ser atribuída à diferença entre a via de administração e aos fármacos, sendo que a via IM requer maior tempo para que ocorra a absorção do anestésico, quando comparado à via intranasal. Além disso, a cetamina racêmica apresenta menor potência anestésica quando comparada à cetamina S⁺(16,20), justificando o maior tempo de latência no grupo IMR.

A via intranasal apresenta rápida absorção(21), justificando diferença observada nos tempos de decúbito e tempo de anestesia, sendo que os grupos INS e INR apresentaram tempos menores que nos grupos IMS e IMR. Bigham & Moghaddam(13) relataram que a via intranasal proporciona rápida biotransformação, resultando em efeitos de curta duração em aves. Resultados semelhantes foram obtidos por Beier et al.(14) em pombas e por Bitencourt et al.(15) em papagaios e, em ambos os casos, os tempos de anestesia foram menores nas aves anestesiadas pela via IN. O tempo total de anestesia pela via IN foi próximo ao relatado por Vesal & Zare(3) em canários com o uso de 13,6 mg/kg de midazolam, demonstrando que a redução da dose deste fármaco associado ao uso da cetamina não gera alteração significativa no tempo de anestesia.

O maior tempo de recuperação observado nas aves em que se administrou cetamina S⁺ pode sugerir que esta formulação apresente maior potência anestésica em periquitos, assim como descrito em ratos(16) e cães(17). Avaliando o tempo de recuperação de INS e IMR, a diferença observada pode ser explicada pela maior potência da cetamina S⁺ que, mesmo apresentando maior biotransformação pela via IN(21), pode ter resultado em concentrações sub-anestésicas de cetamina que não proporcionaram anestesia porém acarretaram maior tempo de recuperação, sendo necessários mais estudos com cetamina S⁺ em periquitos para confirmar esta teoria.

Os resultados de tempo de recuperação divergem dos observados nos estudos de Beier et al.(14) e Bitencourt et al.(15), os quais encontraram menor tempo de recuperação quando utilizaram a via IN em pombas e papagaios comparada à via IM. Este resultado também era esperado, uma vez que a via IN apresenta maior velocidade de metabolização e, portanto, efeitos hipnóticos e de recuperação mais rápidos(13), o fato de obtermos maiores tempos de recuperação em IN pode ser atribuído às doses utilizadas e à diferença de metabolismo entre as espécies.

O melhor grau de sedação observado nas aves em que se utilizou a cetamina S⁺ é justificado pela maior potência desta formulação(16,17). A qualidade de recuperação não diferiu entre os grupos, demonstrando que independente da via de administração e da formulação de cetamina, as doses propostas promoveram recuperação calma e tranquila, em 78,12% dos periquitos.

Dentre os efeitos adversos observados, destacaram-se o padrão respiratório abdominal (100%) e cianose (25%) em INR, ao passo que em INS não se observou nenhuma complicação anestésica. Estes resultados sugerem que, apesar da maior potência anestésica da cetamina S⁺(16), esta causa menor depressão respiratória e, assim como observado por Beier et al.(14), mostrou-se livre de efeitos adversos quando utilizada pela via IN. Observou-se que 47,6% dos periquitos espirraram após a administração intranasal; entretanto, acredita-se que o espirro não causou nenhum prejuízo significativo na absorção dos fármacos, uma vez que ocorreram com média de um minuto após a administração e todas as aves apresentaram o efeito anestésico esperado. Não foi observado nenhum efeito adverso nas aves dos grupos IMR e IMS.

Neste estudo, foi preconizado a utilização de materiais de baixo custo e fácil aquisição para a rotina do médico veterinário, por este motivo, foi utilizada seringa de insulina de 30 UI para a administração dos fármacos, assim como descrito por Mans et al.(4), ao contrário dos estudos de Vesal & Zare(3), Vesal & Eskandari(6) e Beier, et al.(14), que utilizaram pipetas do tipo eppendorf. A administração IN com seringa de insulina acarretou em lesão puntiforme na narina com sangramento leve em 7 periquitos (16,6%), de um total de 42 procedimentos de sedação intranasal realizados, incluindo o estudo piloto. Em todos os casos, o sangramento foi de rápida e fácil hemostasia, não sendo necessário realizar nenhum procedimento hemostático. Em ambos os grupos foram observados movimentos de asa e pernas logo após a administração dos fármacos, porém não foi possível diferir se houve diferença de reação entre os grupos ou se a reação foi decorrente apenas da contenção física.

Este estudo demonstrou que a via intranasal propiciou bom grau de sedação, com recuperação rápida

e de boa qualidade em periquitos, mostrando-se uma via de administração eficaz para realização de procedimentos rápidos e simples, assim como relatado em pombas-rola⁽¹⁴⁾, periquitos-de-colar⁽⁶⁾, canários⁽³⁾ e papagaios^(4,15).

Conclusão

A administração da associação de midazolam e cetamina racêmica ou cetamina S+ pela via intranasal ou intramuscular nas doses propostas mostrou-se eficaz e viável para a anestesia de periquitos australianos (*Melopsittacus undulatus*). As associações propostas podem ser utilizadas em procedimentos de curta duração e não invasivos. Quanto às vias de administração, provou-se que a via intranasal apresenta menores tempos de decúbito e anestesia que a via intramuscular, sendo indicada para procedimentos rápidos em que se deseja a rápida recuperação do paciente.

Referências

1. Kamiloglu A, Atalan G, Kamiloglu NN. Comparison of intraosseous and intramuscular drug administration for induction of anaesthesia in domestic pigeons. *Research in Veterinary Science*. 2008;85(1):171-175
2. Machin KL. Waterfowl anesthesia. *Semi in Avi and Exo Pet Med*. 2004 out;13(4):206-12. DOI <http://dx.doi.org/10.1053/j.saep.2004.04.006>.
3. Vesal N, Zare P. Clinical evaluation of intranasal benzodiazepines, α_2 -agonista and their antagonists in canaries. *Veterinarian Anes and Analgesia*. 2006;33:143-148
4. Mans C, Guzman DS, Lahner LL, Paul-murphy J, Sladky KK. Sedation and physiologic response to manual restraint after intranasal administration of midazolam in hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). *Jour of Avi Med and Surg*. 2012; 26(3):130-139
5. Forbes NA. Avian anesthesia. *Vet Quart*. 1998;20(1):65–6. DOI <http://dx.doi.org/10.1080/01652176.1998.10807418>.
6. Vesal N, Eskandari MH. Sedative effects of midazolam and xylazine with or without ketamine and detomidine alone following intranasal administration in Ring-necked Parakeets. *Jour of the Amer Vet Med Assoc*. 2006 fev 1; 228:383–388. DOI <http://dx.doi.org/10.2460/javma.228.3.383>
7. Hawkins MG, Pascoe PJ, Cagebirds In West, G, Heard D, Caulkett N. Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia. Black Pub. 2007:283–85. DOI <http://dx.doi.org/10.1638/1042-7260-40.4.815>
8. Gunkel C, Lafortune M. Current Techniques in Avian Anesthesia. *Semi in Avi and Exo Pet Med*. 2005 out;14(4):263-76. DOI <http://dx.doi.org/10.1053/j.saep.2005.09.006>.
9. Murphy JP, Fialkowski J. Injectable anesthesia and analgesia of birds. In: Gleed RD, Ludders JW. *Recent Advance in Veterinary Anesthesia and Analgesia, Companion animals*. New York: International Veterinary Information Service. Ithaca NY (www.ivis.org), 2001. 14p.
10. Mama MR, Phillips LG, Pascoe PJ. Use of propofol for induction and maintenance of anesthesia in a barn owl (*Tyto alba*) undergoing tracheal resection. *Jour of Zoo Wild Med*. 1996;27(3):397-401.
11. Curro TG. Anesthesia of pet birds. *Sem in Avi and Exo Pet Med*. 1998 jan;7(1):10-21 DOI [http://dx.doi.org/10.1016/S1055-937X\(98\)80053-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1055-937X(98)80053-4).
12. Machin KL, Caulkett NA. Investigation of injectable anesthetic agents in Mallard Ducks (*Anas platyrhynchos*): a descriptive study. *Jour of Avi Med and Surg*. 1998;12:255–62.
13. Bigham AS, Moghaddam AKZ. Finch (*Taeneopygiaguttata*) sedation with intranasal administration of diazepam, midazolam or xylazine. *J. vet. Pharmacol. Therap*. 2009 maio 9;36(1):1-3. DOI <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01102.x>.

14. Beier SL, Rosa AC, Oleskovicz N, Mattoso CRS, Moraes NA. Efeitos anestésicos da administração intranasal ou intramuscular de cetamina S+ e midazolam em pomba-rola (*Streptotelia sp.*). Pesq Vet Bras. 2013;33(4):517-22. DOI <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2013000400016>.
15. Bitencourt EH, Padilha VS, Lima MPA, Beier SL, Moraes AN. Efeitos sedativos da associação de cetamina e midazolam administrados pela via intranasal ou intramuscular em papagaio (*Amazona aestiva e Amazona vinacea*). Pesq Vet Bras. 2013;33(9):1125-9. DOI <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2013000900013>.
16. Marietta MP, Way WL, Casta N, Trevor AJ. On the pharmacology of ketamine enantiomorphs in the rat. Jour of Pharm and Expl Therap. 1997;202:257-263.
17. Duque JC, Oleskovicz N, Guirro ECBP, Valadão CAA, Soares VE. Relative potency of ketamine and S(+)-ketamine in dogs. J. vet Pharmacol. Therap. 2008;31:344-8. DOI <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00965.x>.
18. Lauretti GR, Lima IC, Buscatti RY. Avaliação clínica dos efeitos hemodinâmicos, analgésicos, psicodélicos e do bloqueio neuromuscular da cetamina racêmica e do seu (+)-isômero. Rev Bras Anes. 2000;50:357-62.
19. Valverde A, Bienzle D, Smith DA, Dyson DH, Valliant AE. Intraosseous cannulation and drug administration for induction of anesthesia in chickens. Vet Surg. 1993;22(3):240-4. DOI <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-950X.1993.tb00392.x>.
20. Sinner B, Graf BM. Ketamine. In: Schüttler J, Schwilden H. Handbook of Experimental Pharmacology: Modern Anesthetics. Berlin; Springer, 2008. p.313-333.
21. Bjorkman S, Rigemar G, Idvall J. Pharmacokinetics of midazolam given as an intranasal spray to adult surgical patients. Brit Jour Anaes. 1997;79:575-580.