

**Renata Andrade Silva**

**AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E DE  
SEDAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE  
DEXMEDETOMIDINA-BUTORFANOL-MIDAZOLAM  
OU DETOMIDINA BUTORFANOL-MIDAZOLAM  
EM CATETOS (*Pecari tajacu*)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre na área de concentração de Medicina e Cirurgia Veterinárias.

Orientadora: Profa. Dra. Suzane Lilian Beier

BELO HORIZONTE

ESCOLA DE VETERINÁRIA – UFMG

2017

S586a Silva, Renata Andrade, 1986-  
Avaliação cardiorespiratória e de sedação da associação de dexmedetomidina-  
butorfanol-midazolam ou detomidina butorfanol-midazolam em catetos (*Pecari tajacu*) /  
Renata Andrade Silva. – 2017.  
45 p. : il.

Orientador: Suzane Lilian Beier  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária  
Inclui bibliografia

1. Cateto – Teses. 2. Animais selvagens – Teses. 3. Imobilização animal – Teses.  
4. Sedativos – Teses. I. Beier, Suzane Lilian. II. Universidade Federal de Minas Gerais.  
Escola de Veterinária. III. Título.

CDD – 636.408 96

FOLHA DE APROVAÇÃO

Renata Andrade Silva

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado de Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para a obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, na área de concentração de MEDICINA E CIRURGIA VETERINÁRIAS.

Aprovado em 31 de janeiro de 2017, pela banca constituída pelos membros:



---

Prof.ª Suzane Lilian Beier

Presidente – Orientadora



---

Prof.ª Patricia Maria Colleto Freitas

Escola de Veterinária – UFMG

Belo Horizonte - MG



---

Prof. Cláudio Roberto Scabelo Mattoso

Faculdade Vértice - Univértix

Matipó - MG

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida e tudo que ela me proporciona.

À minha família e namorado pelo incentivo constante e por todo amor e apoio incondicional.

A minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Suzane Lilian Beier por contribuir com meu conhecimento e evolução. Obrigada pela paciência e dedicação, ajudando em todas as dificuldades que surgiram.

Ao Eutálio pela contribuição, apoio e dedicação para o desenvolvimento deste estudo.

A Mirella, por toda ajuda e disponibilidade durante o desenvolvimento do trabalho e nos momentos de coleta.

Ao Marcos e Tucano, pelo companheirismo, amizade, ajuda (estatística e construção de gráficos) e incentivo.

À minhas amigas para toda hora Karina, Karine, Gabriela, Isabela, Stephanie e Tábata pela amizade, companheirismo e pelos momentos de distração (indispensáveis).

Aos funcionários do Colegiado de Pós-graduação pela simpatia, boa vontade e atenção ao tratar dos assuntos de nossos interesses. Muito obrigada.

Ao CAPES pelo apoio financeiro.

Ao Helton proprietário da Fazenda Engenho D' Água que autorizou a realização da pesquisa em seu criadouro.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

E por fim aos animais que fizeram parte do estudo, possibilitando a sua realização e contribuindo para aquisição de conhecimento.

---

**SUMÁRIO**

---

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	10
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	11
<b>3.</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	11
<b>3.1</b>	CATETOS ( <i>Pecari tajacu</i> )	11
<b>3.2</b>	O ESTRESSE	12
<b>3.3</b>	SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E RECEPTORES ADRENÉRGICOS TIPO $\alpha$	13
<b>3.4</b>	EFEITOS DOS AGONISTAS DE RECEPTORES $\alpha_2$ ADRENÉRGICOS	15
3.4.1	Sedação e ansiolítico	15
3.4.2	Analgesia	15
3.4.3	Efeitos no sistema cardiovascular	15
3.4.4	Efeitos no sistema reprodutor	15
3.4.5	Efeitos no sistema urinário	15
3.4.6	Efeitos no sistema respiratório	15
3.4.7	Efeitos no sistema digestório	16
3.4.8	Efeitos na glicemia	16
3.4.9	Efeitos no sistema imunológico	16
<b>3.5</b>	<b>DETOMIDINA E DEXMEDETOMIDINA – AGONISTAS DE RECEPTOR <math>\alpha_2</math></b>	16
3.5.1	Detomidina	16
3.5.2	Dexmedetomidina	17
<b>3.6</b>	<b>ANTAGONISTAS DE RECEPTORES <math>\alpha_2</math></b>	18
3.6.1	Atipamezol	18
<b>3.7</b>	<b>AGONISTA BENZODIAZEPÍNICO</b>	19
3.7.1	Midazolam	19
<b>3.8</b>	<b>ANTAGONISTA BENZODIAZEPÍNICO</b>	20
3.8.1	Flumazemil	20
<b>3.9</b>	<b>OPIÓIDES</b>	20
3.9.1	Butorfanol	20
<b>3.10</b>	<b>ANTAGONISTA OPIÓIDE</b>	20
3.10.1	Naloxona	21
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODO</b>	21
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	25
5.1	PESO CORPORAL	25
5.2	TEMPERATURA RETAL	25
5.3	LATÊNCIA	25
5.4	FREQUÊNCIA CARDÍACA	26
5.5	FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA	26
5.6	PRESSÃO ARTERIAL	27
5.7	FRAÇÃO EXPIRADA DE CO <sub>2</sub>	30
5.8	SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO	31
5.9	ANÁLISE HEMOGASOMÉTRICA	32
5.9.1	pH	32
5.9.2	Pressão arterial de CO <sub>2</sub>	32
5.9.3	Bicarbonato, excesso de bases e ânion gap	32
5.9.4	Eletrólitos (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> ), hematócrito e glicose	32
5.10	Lactato	33
5.11	Sedação, analgesia, relaxamento muscular, postura e resposta auditiva	33
5.12	Recuperação anestésica após reversão farmacológica	34
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	35
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	39
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	39

---

**LISTA DE TABELAS**

---

Tabela 1.	Escores utilizados para avaliar qualidade da sedação, analgesia, relaxamento muscular, postura e resposta auditiva em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ) após a administração de dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM).	23
Tabela 2.	Temperatura retal (média $\pm$ desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ).	25
Tabela 3.	Frequência cardíaca (média $\pm$ desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ).	26
Tabela 4.	Frequência respiratória (média $\pm$ desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ).	26
Tabela 5.	Pressão arterial sistólica (média $\pm$ desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ).	27
Tabela 6.	Pressão arterial média (média $\pm$ desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ).	28
Tabela 7.	Pressão arterial sistólica, média e diastólica (média $\pm$ desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ).	29
Tabela 8.	Fração expirada de CO <sub>2</sub> (média $\pm$ desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ).	30
Tabela 9.	Saturação de O <sub>2</sub> (média $\pm$ desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ).	31
Tabela 10.	Valores médios e desvio padrão dos valores de lactato e parâmetros hemogasométricos: pH, pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO <sub>2</sub> ), BE (excesso de base), AnGap, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (bicarbonato), sódio (Na <sup>+</sup> ), potássio (K <sup>+</sup> ), Cloro (Cl <sup>-</sup> ), hematócrito (Ht) e glicose	33
Tabela 11.	Valores médios e desvio padrão do escore de sedação, analgesia, relaxamento muscular, postura e resposta auditiva após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ).	34
Tabela 12.	Valores médios e desvio padrão do tempo para primeiro movimento da cabeça, tempo para decúbito esternal, tempo para posição quadrupedal todos em minutos após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou	34

---

---

**LISTA DE FIGURAS**

---

Figura 1.	Instrumentação do animal. Animal posicionado em decúbito lateral esquerdo e instrumentado com eletrocardiograma, oxímetro de pulso, capnógrafo e oscilometria. Fonte arquivo pessoal.	22
Figura 1.	Variações da TR (°C), após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ). * Diferenças estatísticas em relação a M0.	25
Figura 2.	Variações da FC (bat/min), após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ). * Diferenças estatísticas em relação a M0.	26
Figura 3.	Variações da $f$ (mov/min), após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ). * Diferenças estatísticas em relação a M0. # Diferenças estatísticas entre grupos (DXBM e DTBM).	27
Figura 4.	Variações da PAS (mmHg), após a pré-medicação dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ). * Diferenças estatísticas em relação a M0.	28
Figura 5.	Variações da PAM (mmHg), após a pré-medicação dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ). * Diferenças estatísticas em relação a M0. # Diferenças estatísticas entre grupos (DXBM e DTBM).	29
Figura 6.	Variações da PAD (mmHg), após a pré-medicação dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ). # Diferenças estatísticas entre grupos (DXBM e DTBM).	30
Figura 7.	Variações da EtCO <sub>2</sub> (mmHg), após a pré-medicação dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ). * Diferenças estatísticas em relação a M0. # Diferenças estatísticas entre grupos (DXBM e DTBM).	31
Figura 8.	Variações da SPO <sub>2</sub> (%), após a pré-medicação dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos ( <i>Pecari tajacu</i> ). * Diferenças estatísticas em relação a M0. # Diferenças estatísticas entre grupos (DXBM e DTBM)	32

---

## RESUMO

O manejo de animais silvestres em cativeiro requer métodos de contenção seguros e eficazes que garantam adequada imobilização para a realização de práticas de manejo, como identificação, separação por faixa etária, coleta de material biológico, mensurações morfométricas, aferições fisiológicas e tratamento de enfermidades. Nessas ocasiões, os animais podem desenvolver algumas manifestações clínicas denominadas de síndrome do estresse, hipertermia maligna ou miopatia de captura, podendo resultar em óbito. Em algumas situações, a contenção química é fundamental na realização deste manejo, principalmente de indivíduos potencialmente agressivos, suprimindo sua irritabilidade e reações ocasionadas por estresse animal. O presente estudo teve por objetivo comparar os efeitos cardiorrespiratórios, hemogasométricos e sedativos da associação midazolam-butorfanol acrescida de detomidina ou dexmedetomidina, em catetos. Foram utilizados vinte catetos adultos pesando em média  $18,5 \pm 5,4$  kg distribuídos aleatoriamente em dois grupos (n=10): dexmedetomidina ( $36\mu\text{g}/\text{kg}$ ), butorfanol ( $0,31\text{mg}/\text{kg}$ ) e midazolam ( $0,41\text{mg}/\text{kg}$ ), IM ou detomidina ( $157\mu\text{g}/\text{kg}$ ), butorfanol ( $0,31\text{mg}/\text{kg}$ ) e midazolam ( $0,42\text{mg}/\text{kg}$ ), IM. As variáveis (FC, *f*, PAM, SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub> e TR) foram avaliadas após aplicação dos fármacos (jaula de contenção). Foram avaliados cinco momentos, sendo eles M0 (após a instrumentação), M1, M2, M3 e M4 (a cada 10 minutos). A hemogasometria e a dosagem de lactato foram realizadas em M0 e M4 (sangue arterial). A sedação foi avaliada através de escala analógica visual, relaxamento muscular, postura e resposta auditiva. Foi realizado ANOVA seguida de teste t pareado (paramétricos) e teste de Mann Whitney Rank Sum Test (não paramétricos) com  $p < 0,05$ . Não foi observada diferença estatística para o período de latência, sendo  $5,9 \pm 1,3\text{min}$  (dexmedetomidina) e  $7,1 \pm 2,6\text{min}$  (detomidina). Foi observado aumento significativo entre grupos para as variáveis *f*, PAM e SpO<sub>2</sub> com maiores valores para detomidina e ETCO<sub>2</sub> com maiores valores para dexmedetomidina. Na avaliação entre momentos o grupo dexmedetomidina apresentou redução significativa de 20% na FC em M4 ( $103 \pm 14/83 \pm 9$ ) e de 65% para o lactato ( $11,1 \pm 5,0/3,9 \pm 2,5$ ), já o HCO<sub>3</sub> apresentou aumento de 50% ( $20,6 \pm 4,8/30,1 \pm 2,5$ ). O grupo detomidina apresentou as mesmas alterações que o grupo dexmedetomidina entre momentos, sendo diminuição de 14% para FC ( $97 \pm 18/83 \pm 13, 57$ ) e de 65% para o lactato ( $12,14 \pm 6/4, 23 \pm 2,17$ ), além de aumento de 48% para o HCO<sub>3</sub> ( $19,5 \pm 7,5/28,9 \pm 3,5$ ). A SpO<sub>2</sub> permaneceu abaixo de 90% durante todo o experimento nos dois grupos. Os animais dos dois grupos apresentaram sedação profunda e relaxamento muscular máximo. Conclui-se que as associações entre dexmedetomidina-butorfanol-midazolam e detomidina-butorfanol-midazolam nas doses empregadas proporcionaram adequada sedação, porém apresentando alteração de SpO<sub>2</sub>. Desta forma, ambos são indicados para contenção química de catetos adultos.

**Palavras-chave:** agonistas alfa-2 adrenérgicos, anestesia, animais selvagens.

## ABSTRACT

*The management of wild animals in captivity requires safe and effective containment methods that ensure adequate immobilization to perform management practices, such as identification, separation by age group, collection of biological material, morphometric measurements, physiological measurements and treatment of diseases. At these times, the animals may develop some clinical manifestations called stress syndrome, malignant hyperthermia or capture myopathy, which may result in death. In some situations, chemical containment is fundamental in the performance of this management, especially of potentially aggressive individuals, suppressing their irritability and reactions caused by animal stress. The aim of the present study was to compare the cardiorespiratory, hemogasometric and sedative effects of midazolam-butorphanol plus detomidine or dexmedetomidine combination in catheters. Twenty adult catheters weighing on average  $18.5 \pm 5.4$  kg were randomly distributed into two groups ( $n = 10$ ): dexmedetomidine ( $36 \mu\text{g} / \text{kg}$ ), butorphanol ( $0.31 \text{ mg} / \text{kg}$ ) and midazolam ( $0.41 \text{ mg} / \text{kg}$ ), IM or detomidine ( $157 \mu\text{g} / \text{kg}$ ), butorphanol ( $0.31 \text{ mg} / \text{kg}$ ) and midazolam ( $0.42 \text{ mg} / \text{kg}$ ), IM. The variables (HR, RR, MAP, SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub> and RT) were evaluated after application of the drugs (containment cage). Five moments were evaluated, being M<sub>0</sub> (after instrumentation), M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> and M<sub>4</sub> (every 10 minutes). Hemogasometry and lactate dosage were performed in M<sub>0</sub> and M<sub>4</sub> (arterial blood). Sedation was assessed by visual analogue scale, muscle relaxation, posture and auditory response. ANOVA was performed followed by paired *t* test (parametric) and Mann Whitney Rank Sum Test (non-parametric) with  $p < 0.05$ . No statistical difference was observed for the latency period, being  $5.9 \pm 1.3$ min (dexmedetomidine) and  $7.1 \pm 2.6$ min (detomidine). A significant increase was observed between groups for the variables RR, MAP and SpO<sub>2</sub> with higher values for detomidine and ETCO<sub>2</sub> with higher values for dexmedetomidine. In the evaluation between moments the dexmedetomidine group reduced significantly 20% in HR in M<sub>4</sub> ( $103 \pm 14/83 \pm 9$ ), lactate reduced by 65% ( $11.1 \pm 5.0 / 3.9 \pm 2.5$ ) and HCO<sub>3</sub> Increased by 50% ( $20.6 \pm 4.8 / 30.1 \pm 2.5$ ). The detomidine group presented the same changes as the dexmedetomidine group between moments, with a decrease of 14% for HR ( $97 \pm 18/83 \pm 13, 57$ ) and 65% for lactate ( $12.14 \pm 6/4, 23 \pm 2.17$ ), in addition to an increase of 48% for HCO<sub>3</sub> ( $19.5 \pm 7.5 / 28.9 \pm 3.5$ ). SpO<sub>2</sub> remained below 90% throughout the experiment in both groups. SpO<sub>2</sub> remained below 90% throughout the experiment in both groups. The animals of both groups presented deep sedation and maximum muscle relaxation. It was concluded that the associations between dexmedetomidine-butorphanol-midazolam and detomidine-butorphanol-midazolam in the doses used provided adequate sedation, but with SpO<sub>2</sub> alterations. Thus, both are indicated for chemical containment of adult hounds.*

*Keywords: alpha-2 adrenergic agonists, anesthesia, wild animals.*

## 1. INTRODUÇÃO

O manejo de animais silvestres em cativeiro requer métodos de contenção seguros e eficazes que garantam adequada imobilização para a realização de práticas de manejo, como identificação, separação por faixa etária, coleta de material biológico, mensurações morfométricas, aferições fisiológicas e tratamento de enfermidades (Giralt, 2002).

Em algumas situações, a contenção química é fundamental para o manejo, principalmente de indivíduos potencialmente agressivos, suprimindo sua irritabilidade e reações ocasionadas por estresse animal (Luna, 2008). Nessas ocasiões, os animais podem apresentar algumas manifestações clínicas denominadas de síndrome do estresse, hipertermia maligna ou miopatia de captura, que podem resultar no óbito do animal (Jones et al., 2000).

Dentre as espécies silvestres que vêm despertando interesse para criação em cativeiro, o cateto (*Pecari tajacu*) se destaca, em virtude de sua capacidade de adaptação, rusticidade e potencial produtivo. É uma espécie silvestre da fauna brasileira com boa adaptação ao cativeiro. Esta espécie demonstra-se potencialmente promissora para a exploração comercial como alternativa de fonte protéica de origem animal para o semi-árido, onde se vem obtendo índices reprodutivos satisfatórios com a espécie (Pinheiro, 2001). No entanto, a maioria dos catetos mantém em cativeiro a agressividade que lhes é característica (Luna, 2008).

A contenção por meios químicos pressupõe o emprego de fármacos tranquilizantes, hipnóticos ou anestésicos. Este método é especialmente útil quando há necessidade de capturar espécies agressivas (Giralt, 2002).

A neuroleptoanalgesia tem como objetivo promover analgesia intensa e tranquilização, sem perda da consciência, para contenção química de curta duração, em procedimentos pouco invasivos ou que não necessitam de anestesia geral. Para alcançar este objetivo, a anestesiologia tem evoluído utilizando multidrogas com diferentes sítios de ligação (receptores) que são distribuídos no sistema nervoso central. Esta é uma associação entre um opióide (analgésico), com um tranquilizante (neuroléptico) ou com um sedativo (Cortopassi e Fantoni, 2002).

Os agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos em geral são classificados como sedativos-hipnóticos, são utilizados para induzir sedação, exercendo seus efeitos pela estimulação de receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 localizados no cérebro, diminuindo a liberação de noradrenalina. A sedação se dá por redução da atividade das projeções neurais ascendentes para o córtex cerebral e sistema límbico. Os fármacos pertencentes a este grupo são a detomidina, dexmedetomidina, xilazina, romifidina e clonidina (Tranquilli et al., 2007).

A detomidina é um derivado imidazólico alcaloide disponível sobre a fórmula de cloridrato, com relação seletividade entre receptor  $\alpha$ -2/ $\alpha$ -1 de 260:1. O fármaco apresenta características lipofílicas, responsáveis pela rápida absorção, ampla distribuição e alta afinidade pelo sistema nervoso (Guedes *et al.*, 2002; Fischer et al., 2009). Já a dexmedetomidina, formada pelo enantiômero dextrógiro da medetomidina, é considerada como protótipo dos agonistas  $\alpha$ -2-adrenérgicos super seletivos. A relação de seletividade entre os receptores alfa é extremamente

elevada, apresentando uma relação de  $\alpha$ -2/ $\alpha$ -1 na ordem de 1600:1 (Maze, 1992; Dick, et al., 1993).

O butorfanol é um opióide agonista sintético dos receptores kappa ( $\kappa$ ) e um fraco antagonista dos receptores mi ( $\mu$ ). Seu efeito analgésico ocorre na subcortical e espinhal, sendo portanto, melhor modulador de analgesia visceral do que somática (Webster, 2005).

O midazolam é um benzodiazepínico. Essa classe de fármacos não promove efeitos periféricos importantes (Hall et al., 2001). São amplamente utilizados na anestesia e, embora sejam classificados como medicação pré-anestésica, em animais seu uso ocorre principalmente na indução da anestesia (Cortopassi e Fantoni, 2002). Os benzodiazepínicos produzem a maior parte dos efeitos farmacológicos modulando a neurotransmissão mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), sendo este o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso dos mamíferos (Tranquilli et al., 2007).

Com o uso de drogas de diferentes classes durante a neuroleptoanalgesia ocorre um efeito sinérgico entre as drogas diminuindo, desse modo, a necessidade da utilização de cada componente, o que na prática torna-se de grande valor, visto que reduzem os efeitos adversos pertinentes a cada droga (Spaulding et al., 1979). Dessa forma, a utilização de protocolos anestésicos para catetos é benéfica quando proporciona uma sedação segura e rápida recuperação aos animais, não alterando dessa forma suas funções vitais (Giralt, 2002).

Atualmente existe um aumento em pesquisas em anestesiologia com o intuito de aprofundar o conhecimento e buscar novos protocolos anestésicos seguros e eficientes em vários procedimentos, principalmente na área de animais silvestres.

## 2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram comparar os efeitos de dois protocolos anestésicos distintos, dexmedetomidina-butorfanol-midazolam e detomidina-butorfanol-midazolam, sobre os parâmetros cardiorrespiratórios (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial); temperatura corpórea; parâmetros hemogasométricos; concentração de lactato; qualidade de sedação e tempo de recuperação anestésica após aplicação de antagonistas em catetos (*Pecari tajacu*).

## 3. REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 CATETOS (*Pecari tajacu*)

O cateto (*Pecari tajacu*) é um mamífero da ordem Artiodactyla e sub-ordem Suiforme, pertencente a família Tayssuidae e gênero *Pecari*. Dependendo da região geográfica pode ser conhecido como caititu, pecari, porco-do-mato (Bernirshchke, 1974). Dentre as principais diferenças entre membros dessa família e os suídeos estão à presença de glândula próximo a cauda que produz secreção com odor forte usado para demarcar território e no reconhecimento entre indivíduos; as presas apontam para baixo ao passo que nos suídeos elas são longas e

curvadas, apontando para cima e por último o número de filhotes por ninhada são normalmente dois, enquanto nos suídeos a ninhada pode chegar a doze animais (Pereira e Nogueira, 2002). Além disso, o estômago dos catetos é dividido em quatro compartimentos e a vesícula biliar é ausente (Cavalcante Filho, 1996).

Dentre as três espécies de pecaris existentes, os catetos são os de menor porte. Na fase adulta, medem de 75 a 100 cm de comprimento e aproximadamente 45 cm de altura. O peso varia de 14 a 30 kg. Apresentam uma cauda vestigial e um focinho alongado com disco móvel terminal, patas curtas e delgadas e pés pequenos proporcionalmente ao resto do corpo. As patas dianteiras possuem quatro dígitos, sendo dois destes funcionais e as traseiras possuem um dos dígitos não funcional. A espécie possui 38 dentes, sendo os caninos superiores os que mais se destacam. Diferentemente dos porcos verdadeiros, seus caninos são relativamente pequenos e com o crescimento reto e para baixo. Quando se sentem ameaçados, possuem o comportamento de bater os dentes como mecanismo de defesa. A pelagem é longa e áspera, geralmente de tonalidade cinza mesclada de preto, com uma faixa de pelos brancos ao redor do pescoço que dá o aspecto de um colar. Na região dorsal possuem uma crina de pêlos mais longos e escuros, que eriçam em situações de estresse ou quando demonstram comportamentos de ameaça (Sowls, 1984). Não existe dimorfismo sexual nessa espécie. No entanto, é possível visualizar o escroto dos machos em distância curta (Nowak e Paradiso, 1983).

A distribuição geográfica do cateto é bastante ampla, sendo encontrado naturalmente na América do Sul, na América Central e Sul dos Estados Unidos (Cabrera e Yepes, 1940). Tal espécie vive em uma grande diversidade de habitat, desde regiões de florestas tropicais úmidas a regiões semi-áridas, conseguindo sobreviver mesmo em áreas devastadas. São onívoros e a dieta varia de acordo com o habitat onde vivem, incluindo frutas, folhas, raízes, cactáceos e tubérculos, além de pequenos vertebrados e invertebrados (Sowls, 1984).

Em cativeiro esses animais também se adaptam facilmente a diferentes tipos de alimentação, sendo normalmente tratados com milho, mandioca, abóbora, banana, cana-de-açúcar triturada, silagem de milho, silagem de sorgo e ração comercial de suínos (Liva et al., 1989).

Em condições naturais os catetos vivem em grupos de cinco a 15 indivíduos, constituídos por animais jovens e adultos de ambos os sexos (Schweinsburg, 1971). Normalmente os grupos são estáveis e os seus membros não são expulsos, nascem e permanecem no mesmo grupo até a morte (Nogueira Filho et al., 1999).

### 3.2 O ESTRESSE

Os catetos (*Pecari tajacu*) quando manejados por contenção física e em horários da manhã, as quais apresentam temperatura mais elevada, frequentemente exibem alterações clínicas compatíveis com a síndrome do estresse, não sendo raros os relatos de óbito (Batista et al., 2008).

O estresse é uma resposta fisiológica e comportamental de um indivíduo que procura adaptar-se aos agentes estressores, promovendo alterações na homeostasia e desencadeando várias respostas fisiológicas e comportamentais no sistema nervoso central, além de adaptações periféricas as quais, ocorridas de forma inadequada ou prolongada pode afetar negativamente as funções fisiológicas (Rohlfphs et al., 2002; Charmandari et al., 2005).

Os agentes estressores que provocam estímulos capazes de alterar o estado homeostático do animal são classificados como somáticos (quando atuam diretamente sobre o corpo do animal, tais como frio, calor, pressão, ruídos, imagens e odores estranhos), psicológicos (tais como apreensão, ansiedade, medo, terror, fúria e frustração) e comportamentais (como superpopulação, hierarquia e falta de contato social) (Fowler, 1986).

A contenção física, necessária para práticas de manejo como identificação, separação por faixa etária e sexo, exames clínicos, tratamento de enfermidades, bem como para o transporte é um dos principais fatores estressantes para os animais silvestres (Giralt, 2002). Nessas ocasiões, os animais podem apresentar algumas manifestações clínicas denominadas de síndrome do estresse, hipertermia maligna ou miopatia de captura, que podem resultar no óbito do animal (Jones et al., 2000).

A exposição repentina de um dado estímulo ao qual o organismo não está adaptado pode desencadear o estresse agudo ou reação de alarme, que é caracterizada pela mobilização geral do organismo na tentativa de adaptação às novas condições, havendo a participação do sistema nervoso autônomo simpático na estimulação da medula adrenal para a liberação de catecolaminas (Giralt, 2002).

Estas catecolaminas acabam por induzir a uma série de eventos no organismo, determinados pela sua interação com seus receptores específicos nos órgãos-alvo (Livingston, 1987). Assim, a atuação simpática causa, de forma geral, o estado de alerta dos animais, promovendo aumento da frequência e da força de contração cardíaca, contração esplênica e diminuição da circulação sanguínea para regiões periféricas na intenção de aumentar a distribuição de sangue para os órgãos vitais do organismo. Além disso, provoca aumento da frequência respiratória, para uma maior captação e disponibilização de oxigênio para o organismo; liberação de glicose pelo fígado, na tentativa de aumentar a disponibilidade de energia para os músculos; dilatação pupilar, para aumentar a eficiência visual; aumento de linfócitos circulantes, já preparando o organismo para possíveis danos e hiperlactatemia devido à glicólise anaeróbia de origem muscular (Dantzer, 1984; Mortom et al. 1995; Dickson, 1996).

### 3.3 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E RECEPTORES ADRENÉRGICOS DO TIPO ALFA

O sistema nervoso divide-se em central e periférico e este último, por sua vez, divide-se em sistema nervoso somático e sistema nervoso autônomo (Cortopassi e Fantoni, 2002). O sistema nervoso somático é responsável pela inervação da musculatura esquelética, ao passo que as funções involuntárias e viscerais são controladas pelo sistema nervoso autônomo, sendo assim sua principal função manter a homeostase (Santos et al., 2012).

O sistema nervoso autônomo apresenta gânglios, plexos nervosos e redes de fibras aferentes e eferentes que são responsáveis pelo controle das funções dos sistemas respiratório, circulatório, termorregulador, digestório e metabólico. Este sistema apresenta duas subdivisões, sistema simpático e sistema parassimpático, que exercem efeitos opostos e complementares sobre as funções que regulam o organismo (Rolin et al., 2010).

No sistema nervoso autônomo parassimpático as fibras nervosas eferentes emergem do mesencéfalo (fluxo tectal), bulbo (fluxo bulbar) medula espinhal sacral (segmentos S2, S3 e

S4), recebendo o nome de fibras pré-ganglionares. Essas fibras pré-ganglionares fazem sinapse como outras fibras chamadas pós-ganglionares, cujo corpo axonal se localiza nos gânglios autônomos presentes em locais próximos aos órgãos ou estruturas viscerais ou até mesmo dentro deles. Neste sistema a acetilcolina é o neurotransmissor responsável pela transmissão do impulso nervoso tanto entre as fibras pré e pós ganglionares na qual ativa receptores nicotínicos, quanto entre as fibras pós-ganglionares e o órgão efector, porém os receptores estimulados são os muscarínicos (Pimentel et al., 2009; Rolin et al., 2010).

No sistema nervoso autônomo simpático as fibras nervosas pré-ganglionares emergem da medula espinhal, a partir dos segmentos T-2 a L1, e fazem sinapse com as fibras pós-ganglionares em gânglios localizados longe dos órgãos e estruturas efectoras, mas próximos do neuroeixo. No sistema nervoso autônomo simpático o neurotransmissor entre as fibras pré e pós-ganglionar é a acetilcolina, enquanto que a neurotransmissão entre as fibras nervosas pós-ganglionares e os órgãos efetores é a noradrenalina (adrenérgica) (Tranquilli et al., 2007). Isso significa que esse processo é mediado por neurotransmissores endógenos originados da tirosina, como adrenalina, dopamina ou noradrenalina, conhecidos também como catecolaminas (Gilsbach et al., 2011).

Os receptores adrenérgicos são glicoproteínas localizadas na superfície das células efectoras, possuem estruturas moleculares específicas e são responsáveis pela atividade adrenérgica do sistema nervoso autônomo simpático, sendo divididos em três grupos principais: receptores  $\alpha$ , receptores  $\beta$  e receptores dopaminérgicos (Tranquilli et al., 2007).

O desenvolvimento de drogas que se apresentavam como antagonistas seletivos dos receptores  $\alpha$ , possibilitou que fossem divididos em dois subtipos:  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  (Maze, 1992). Os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos são classificados em dois grupos,  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , de acordo com a posição anatômica e função fisiológica. Os receptores  $\alpha_1$  são pós-sinápticos, estão no músculo liso vascular e promovem vasoconstrição e efeitos simpatomiméticos (Tranquilli et al., 2007).

Já os receptores  $\alpha_2$  são inibitórios e quando estimulados por fármacos agonistas de receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos promovem a inibição e liberação de noradrenalina na fenda sináptica, modulando a atividade do sistema nervoso autônomo simpático, proporcionando características simpatolíticas como o miorelaxamento, sedação, analgesia e efeito anti-hipertensivo (Murrell e Hellebrekers, 2005). Esse fato ocorre devido a inibição da enzima adenilato ciclase, que causa consequentemente diminuição do AMP cíclico (AMPC) intracelular. Uma redução no AMPC causa atenuação da ativação das proteínas alvo reguladoras, impedindo sua fosforilação que por sua vez, altera a resposta biológica celular (Hayashi et al., 1993). Outro mecanismo é através da saída de potássio do meio intracelular através de um canal ativado. A ativação dos receptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos pode, ainda, bloquear a entrada de cálcio no terminal nervoso. Este fato pode ser responsável pelos efeitos inibitórios que os agonistas  $\alpha_2$  exercem sobre a exocitose de neurotransmissores como a noradrenalina (Maze, 1992; Hayashi et al., 1993).

Três subtipos de receptores  $\alpha_2$  (A, B e C) já foram identificados. Os receptores  $\alpha_{2A}$  promovem sedação, analgesia supraespinhal, bradicardia e hipotensão mediadas centralmente, enquanto os receptores  $\alpha_{2B}$  causam o aumento de resistência vascular inicial e bradicardia reflexa. Os receptores  $\alpha_{2C}$  levam a hipotermia observada após a administração de fármacos agonistas  $\alpha_2$  (Tranquilli et al., 2013).

Em contraste aos efeitos mediados por receptores  $\alpha_2$ , a ativação de receptores  $\alpha_1$  induz despertar, excitação e aumento da atividade locomotora em animais. Esses efeitos também são observados após a administração e doses excessivamente altas de agonistas  $\alpha_2$  menos seletivos (Tranquilli et al., 2013).

Os receptores  $\beta$ adrenérgicos são associados a efeitos inibitórios, como vasodilatação, relaxamento da musculatura uterina e dos brônquios. São divididos em receptores  $\beta_1$ , encontrados em maior densidade no miocárdio e nó sinoatrial e receptores  $\beta_2$  localizados em maior número no músculo liso dos brônquios, vasos, útero, bexiga e intestino, sendo responsáveis por vasodilatação, broncodilatação e relaxamento da bexiga (Kastner et al., 2001)

### 3.4 EFEITOS DOS AGONISTAS DE RECEPTORES $\alpha_2$ ADRENÉRGICOS

#### 3.4.1 Sedação e ansiolítico

A ativação do receptor  $\alpha_2$  pré-sináptico inibe a liberação de noradrenalina na fenda sináptica, modulando assim a atividade das células efetoras do sistema nervoso autônomo simpático. O tronco cerebral é a região com maior presença de células noradrenérgicas, situados bilateralmente em um pequeno núcleo neural conhecido como *Locus coeruleus*, localizado na ponte. Esta estrutura é um importante modulador do estado de alerta, sendo o principal local de ação dos agonistas adrenérgicos  $\alpha_2$  (Elfenbein et al., 2009; Gilsbach et al., 2011).

#### 3.4.2 Analgesia

Os fármacos agonistas dos receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos produzem analgesia pela ação em estruturas espinhais e supra-espinhais. As terminações aferentes centrais estão presentes no corno dorsal da medula espinhal e no tronco cerebral. A administração de doses reduzidas de agonistas  $\alpha_2$  em qualquer um destes locais induz analgesia com mínimos efeitos adversos (Guiro et al., 2009; Valverde, 2010).

#### 3.4.3 Efeitos no sistema cardiovascular

As alterações cardiovasculares decorrem da inibição do tônus simpático ocasionada pela redução da liberação pré-sináptica de noradrenalina, o que favorece a atividade do sistema nervoso parassimpático, via acetilcolina. As alterações observadas incluem diminuição na frequência cardíaca, bloqueios atrioventriculares de primeiro e segundo grau e redução no débito cardíaco (Hayashi e Maze, 1993; Kitahara, 2002).

A bradicardia observada em pacientes após administração do fármaco agonista  $\alpha_2$  ocorre pelo aumento do tônus vagal e resposta reflexa de barorreceptores à vasoconstrição periférica. Esta resposta ocorre a partir da hipertensão transitória observada por estimulação inicial de receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos (Valadão et. al., 2000; Murrell e Hellebrekers, 2005).

A duração da fase hipertensiva está relacionada com a dose do fármaco agonista  $\alpha_2$ , enquanto a duração da fase hipotensiva não apresenta a mesma relação, sendo que, mesmo com a utilização de pequenas doses observa-se hipotensão (England e Clarke, 1996).

#### 3.4.4 Efeitos no sistema respiratório

Os agonistas de receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos promovem depressão respiratória de forma variável entre as espécies, modificando sua função de acordo com a dose e o fármaco empregado. A ocorrência de depressão respiratória é principalmente observada pela redução dos movimentos respiratórios, diminuição na pressão parcial arterial de oxigênio e aumento das pressões de gás carbônico sanguíneo, induzidas pela ação do fármaco nos centros respiratórios superiores (Cullen, 1996; Kastner et al., 2001).

#### 3.4.5 Efeitos no sistema urinário

No sistema urinário ocorrem alterações de pH, osmolaridade e concentração na urina, assim como alterações nas concentrações de cloro e fósforo. A diurese observada ocorre pela inibição da liberação de arginina vasopressina no sangue, ocasionada pela ação do fármaco em receptores adrenérgicos (Talukder e Hikasa, 2009).

#### 3.4.6 Efeitos no sistema reprodutor

No sistema reprodutor de fêmeas observa-se elevação na pressão intrauterina 30 minutos após a administração do fármaco, aumento nas contrações da musculatura uterina e aumento da atividade elétrica de células miométricas (Valverde, 2010).

#### 3.4.7 Efeitos no sistema digestório

No sistema digestório os mecanismos analgésicos são centrais e periféricos, envolvendo vias neurais compostas pelo sistema nervoso entérico, responsável pela motilidade intestinal através de uma via complexa de interação com o sistema nervoso autônomo (Koenig e Cote, 2006). A redução da motilidade é observada devido à ativação de fibras pré-sinápticas assim como a diminuição no fluxo sanguíneo arterial via artéria cecal, devido à redução no débito cardíaco sistêmico (Koenig e Cote, 2006; Valverde, 2010).

#### 3.4.8 Efeitos na glicemia

Os agonistas de receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos estimulam adrenoceptores pancreáticos responsáveis pela inibição da liberação de insulina, reduzindo assim sua concentração no plasma sanguíneo e provocando aumento transitório da glicemia (Cullen, 1996; Saha et al., 2005).

#### 3.4.9 Efeitos no sistema imunológico

No sistema imunológico os agonistas de receptores  $\alpha_2$  foram associados com mecanismos apoptóticos e, dependendo da dose e do fármaco empregado, pode haver estímulo ou depressão de tímócitos, os quais são as células precursoras de linfócitos T (Cupic et al., 2003).

### 3.5 DETOMIDINA E DEXMEDETOMIDINA - AGONISTAS DE RECEPTORES $\alpha_2$

#### 3.5.1 Detomidina

A detomidina é o agente mais comumente empregado em equinos para promover sedação, analgesia e relaxamento muscular (Fischer et al., 2009). O nome químico é 1H-imidazol, 4-([2,3-dimetilfenil] metil), sua relação seletividade entre receptor  $\alpha$ -2/ $\alpha$ -1 é de 260:1. O fármaco apresenta características lipofílicas, responsáveis pela rápida absorção, ampla distribuição e alta afinidade pelo sistema nervoso, porém pode induzir o desenvolvimento de alterações cardiovasculares. Os seus efeitos são mais prolongados devendo, desta maneira, ser utilizada com cautela em pacientes debilitados (Guedes e Natalini, 2002).

Após a administração intravenosa ou intramuscular de detomidina, o início de sedação, analgesia e relaxamento muscular é rápido. Em cavalos na dose de 20 $\mu$ g/kg por via intravenosa, o pico de sedação e analgesia é atingido em 15 minutos e seus efeitos persistem por cerca de 1 hora, porém quando a mesma dose é administrada por via intramuscular a intensidade de sedação e analgesia diminui e os picos do efeito são atingidos em 30 minutos. Em cavalos ligase às proteínas (84%), tendo meia vida de eliminação de 9,7 horas. Após sua biotransformação é excretada na urina. As doses intravenosas variam de 5-20 $\mu$ g/kg, mas pode ser administrada por via intramuscular na dose de 10-40 $\mu$ g/kg em equinos (Guedes e Natalini, 2002).

A detomidina produz alterações cardiovasculares dependentes da dose. Em pôneis conscientes, aumenta a pressão arterial enquanto a frequência cardíaca diminui em mais de 50% imediatamente após a aplicação das doses que variam de 10 a 60  $\mu$ g/kg por via intravenosa. Este fármaco ocasiona poucos efeitos sobre a função pulmonar. Em equinos na dose de 10 a 20  $\mu$ g/kg reduz a frequência respiratória em cerca de 50% por 2 horas. Nessas doses, pH arterial e pCO<sub>2</sub> não mudam e a paO<sub>2</sub> diminui transitoriamente. A diminuição d paO<sub>2</sub> coincide com a redução importante da frequência respiratória e do débito cardíaco que ocorre logo após a administração (Tranquilli et al., 2013).

Quando administrada por via intramuscular as doses variam de 10 a 40  $\mu$ g/kg em equinos, porém animais mais agitados ou agressivos podem necessitar de doses mais elevadas. A sedação é bem evidente quando é administrada com butorfanol ou outro opióide (Tranquilli et al., 2013).

### 3.5.2 Dexmedetomidina

A dexmedetomidina, cujo nome químico é monoclóridrato de (+) -4-(5)-[1-(2,3- dimetilfenil) etil]-1H-imidazol é um enantiômero dextrógiro da medetomidina altamente lipofílico, apresenta relação de seletividade entre receptor  $\alpha$ 2/ $\alpha$ 1 de 1600:1, sendo um fármaco agonista de receptores  $\alpha$ 2 adrenérgicos altamente seletivo. Esta alta seletividade faz-se importante quando as ações sobre os receptores  $\alpha$ 1 se opõem aquelas sobre os receptores  $\alpha$ 2 (Bacchiega e Simas, 2008).

A dexmedetomidina promove analgesia, relaxamento muscular e sedação com menos sinais de depressão respiratória que os outros fármacos representantes do grupo. Após infusão, apresenta fase rápida de distribuição com meia vida de aproximadamente 6 minutos e meia-vida de eliminação de 2 horas, sendo biotransformada pelo fígado e eliminada principalmente pela urina (95%) e o restante pelas fezes (Vilela e Nascimento, 2003; Bacchiega e Simas, 2008).

Os efeitos sedativos da dexmedetomidina são mediados centralmente no *lócus coeruleus* onde concentra-se grande quantidade de receptores do tipo  $\alpha$ -2 adrenérgico. A sedação proporcionada pela dexmedetomidina raramente utiliza medicação complementar para sua manutenção (Hall, 2000). Segundo Bhana (2000) pacientes tratados com dexmedetomidina apresentaram redução

de 50% na dose da morfina para produzir analgesia, comparada com pacientes que utilizam apenas o opioíde.

Em cães a doses recomendada é de 1-10 µg/kg, administrada pela via intravenosa. Após aplicação observa-se redução no ritmo cardíaco com duração de 2 horas. Em felinos tratados com 4 µg/kg de dexmedetomidina, pela via intramuscular, foi observada redução na frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, frequência respiratória e êmese em 38% dos pacientes tratados. A êmese observada nos animais ocorre em decorrência da ativação de receptores  $\alpha_2$  e consequente relaxamento do esfíncter gástrico. Além disso, a dexmedetomidina mostrou potencializar a depressão do reflexo laringotraqueal e aumentou o relaxamento muscular da mandíbula de gatos (Souza, 2006).

Em estudo realizado por Mendes e colaboradores (2002) em que se compararam os efeitos sedativos e cardiovasculares da administração intramuscular de dexmedetomidina (10 µg/kg) e de dexmedetomidina (10 µg/kg) associada ao butorfanol (0,2 mg/kg) ou quetamina (10 mg/kg) em gatos, foi concluído que a adição de quetamina ou butorfanol à dexmedetomidina resulta em melhor qualidade sedativa sem aumento dos efeitos deletérios cardiovasculares.

Flôres e colaboradores (2009) compararam os efeitos sedativos e cardiovasculares da administração intramuscular de azaperone (2 mg/kg) ou de sua associação com a xilazina (2 mg/kg) ou dexmedetomidina (3µg/kg) em suínos, e concluíram que houve redução na frequência cardíaca em todos os grupos, sendo mais marcante no grupo que recebeu como protocolo de sedação azaperone e xilazina, além disso neste grupo houve redução da PaO<sub>2</sub> e aumento da paCO<sub>2</sub> e por fim promoveu melhor sedação e miorelaxamento e menor resposta a estímulos.

Um estudo em que se observou os efeitos cardiopulmonares, qualidade de indução, profundidade anestésica e qualidade de recuperação, sendo utilizado como protocolos anestésicos quetamina (8 mg/kg), dexmedetomidina (20 µg/kg), metadona (0,2 mg/kg) ou tiletamina-zolazepam (8 mg/kg), metadona (0,2 mg/kg) concluiu-se que ambos protocolos são adequados para anestesia em pequenos procedimentos com tempos inferior a 30 minutos, porém o protocolo tiletamina-zolazepam e metadona apresentou recuperação e oxigenação ruins quando comparado ao outro grupo (De Monte et al., 2015).

### 3.6 ANTAGONISTAS DE RECEPTORES $\alpha_2$

Usados para reverter os efeitos sedativos, analgésicos e cardiovasculares dos agonistas  $\alpha_2$ . Atualmente existem três antagonistas ministrados em animais (tolazolina, ioimbina e atipamezol). A tolazolina é um antagonista de receptor  $\alpha$  relativamente não seletivo. A taxa de ligação ao receptor ( $\alpha_2/\alpha_1$ ) para a ioimbina e atipamezol são de 40:1 e 8526:1 respectivamente (Gertler et al., 2001).

#### 3.6.1 Atipamezol

O atipamezol é um potente e seletivo antagonista  $\alpha_2$  adrenérgico usado para reverter os efeitos sedativos e simpáticos dos agonistas de receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos. O nome químico é (4-2-etil-2,3-di-idro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol (Andrade, 2004). Sendo esse de 200 a 300 vezes

mais seletivo para o receptor  $\alpha_2$  do que a ioimbina e não tem efeito sobre os receptores  $\beta$ -adrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos, muscarínicos, opioídes, gabaérgicos ou benzodiazepínicos (Virtanen et al., 1989).

Foi descrito por Scheinin e colaboradores (1998), por promover reversão dos efeitos sedativos e simpato-lífticos de maneira dose dependente, em voluntários que receberam dexmedetomidina. Possui meia vida de eliminação de 2 horas, coincidindo com o da dexmedetomidina, sendo improvável a recorrência dos efeitos uma vez antagonizados (Kamibayashi e Maze, 2000).

A reversão completa dos efeitos sedativos, analgésicos e cardiovasculares da medetomidina é obtida administrando-se o atipamezol por via intramuscular na dose de 4 a 6 vezes maior para cães e de 2 a 4 vezes maior para gatos (Tranquilli et al. 2013).

### 3.7 AGONISTA BENZODIAZEPÍNICO

Os benzodiazepínicos produzem a maior parte de seus efeitos farmacológicos modulando a neurotransmissão mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA). Sendo este o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso de mamíferos. São divididos em dois tipos: GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>, sendo estes diferenciados quanto ao tipo de ligação de moléculas ao seu receptor (Kaiser et al., 2003).

O primeiro é um canal de cloreto ligado à barreira, e que consiste em um poro central rodeado de cinco subunidades de glicoproteínas e quando ativado aumenta a condutância ao cloreto, gerando um potencial inibitório pós-sináptico rápido. Já o segundo é um receptor metabotrópico constituído de uma subunidade de glicoproteína única que é associada intimamente a proteína G, que por sua vez são acopladas diretamente aos canais de potássio ou de cálcio ou a um sistema de segundo mensageiro (adenilato ciclase ou fosfolipase C), assim quando ativados ocorre à elevação da condutância ao potássio e gera potencial inibitório pós-sináptico lento (Kaiser et al., 2003).

#### 3.7.1 Midazolam

O midazolam promove sedação e relaxamento muscular excelentes em pequenos mamíferos (furões e coelhos), mamíferos de porte maior (suínos) e muitos pássaros. Em cães, pode ser empregado como sedativo em animais idosos ou debilitados em associação com cetamina, para indução anestésica. O nome químico é 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazol (1,5 alfa) (1,4)-benzodiazepínico. Após a injeção, o midazolam altera a sua configuração química e se torna solúvel em lipídeos, em pH fisiológico (Tranquilli et al., 2013).

Em cães, o midazolam é quase completamente absorvido (acima de 90%) após a administração intramuscular, e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 15 minutos. É hidroxilado no fígado e conjugado em glicuronídeo, sendo excretado na urina. Na dose de 0,5mg/kg por via intravenosa possui meia vida de eliminação de 77 minutos. O seu início de sedação e relaxamento muscular é rápido após a administração intravenosa ou intramuscular na maioria das espécies (Tranquilli et al., 2013).

O fornecimento de midazolam produz efeitos mínimos sobre a função cardiopulmonar, em mamíferos e aves. Em cães, a frequência e o débito cardíacos aumentam de 10-20% após a administração de 0,25-1,0 mg/kg por via intravenosa. Em suínos, apesar de reduzir a frequência cardíaca em 20% e a frequência respiratória em 50%, o débito cardíaco e os valores de gases sanguíneos não mudam depois da administração de 0,1mg/kg por via intramuscular. A dose para suínos varia de 0,1 a 0,2 mg/kg por via intramuscular, isolado ou em associação com opióide (Tranquilli et al., 2013).

### 3.8 ANTAGONISTA BENZODIAZEPÍNICO

Os antagonistas benzodiazepínicos se ligam ao complexo receptor GABA<sub>A</sub> para bloquear os efeitos de agonistas e agonistas inversos. Visto que, apresentam forte afinidade pelo receptor, mas não têm atividade intrínseca, são caracterizados como relativamente livres de efeitos colaterais. Além disso, não podem reverter os efeitos anestésicos (barbitúricos), pois se ligam a outros sítios, no receptor GABA<sub>A</sub>. O flumazenil é o único representante do grupo disponível na atualidade para uso clínico (Tranquilli et al., 2013).

#### 3.8.1 Flumazenil

É um antagonista benzodiazepínico de alta seletividade, que bloqueia especificamente, por inibição competitiva, os efeitos centrais das substâncias que agem via receptores benzodiazepínicos. Seu nome químico é etil-8-flúor-5,6 di-hidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazolo-(1,5-alfa) benzodiazepínico-3-carboxilato. É usado para reverter os efeitos indesejados e o efeito relaxante muscular de diazepam e midazolam em aves e mamíferos (Hess, 1991).

Após administração intravenosa, o flumazenil é bem distribuído e tem meia vida de eliminação de aproximadamente 1 hora. A taxa de ligação de proteína é baixa (inferior a 40%) e a taxa de extração hepática é relativamente elevada (60%). Em cães a dose de 1 mg/kg por via intravenosa pode ser revertida com o uso de 0,08 mg/kg de flumazenil (Hess, 1991).

### 3.9 OPIÓIDES

#### 3.9.1 Butorfanol

O tartarato de butorfanol é um opióide sintético agonista-antagonista, que exerce seus efeitos principalmente nos receptores opióides kappa, os quais são responsáveis pela analgesia e sedação sem depressão do sistema cardiopulmonar ou da temperatura corporal (Hosgood, 1990). As vantagens do butorfanol incluem alívio efetivo da dor, ausência de depressão cardiopulmonar pronunciada (Pollet et al., 1998) e de disforia ou sedação acentuada (Wagner, 1999).

### 3.10 ANTAGONISTA OPIÓIDE

Se a reação adversa é severa, os opióides ainda apresentam o benefício de poder ter seu efeito revertido rapidamente com a administração de alguns fármacos. A reversão se dá pela substituição dos agonistas por outros fármacos nos receptores opióides, através do emprego de antagonistas puros ou agonistas antagonistas (Cortopassi e Fantoni, 2000).

### 3.10.1 Naloxona

A naloxona é um antagonista opióide puro, que não apresenta propriedades agonistas conhecidas. Este fármaco é utilizado para reverter os efeitos adversos indesejáveis dos agentes narcóticos, como depressão respiratória, analgesia e euforia, sendo que doses baixas rapidamente antagonizam esses eventos (Anderson, 1988). Liga-se firmemente a todos os receptores opióides, particularmente ao receptor  $\mu$ , sem produzir analgesia e desloca, competitivamente, a substância agonista (Górniak, 2002). Porém, este agente apresenta curta duração, com ação de trinta minutos, aproximadamente, e meia vida de eliminação de uma hora (Anderson, 1988). Este fármaco age tanto central quanto periféricamente e apresenta rápido início de ação quando administrado por via parenteral (Helm II et al., 2008).

A naloxona não altera o diâmetro pupilar, não produz sedação e não causa alterações fisiológicas e comportamentais significativas, sendo o antagonista narcótico de escolha para uso clínico, já que, quando comparada à nalorfina e ao levalorfan, possui todos os efeitos terapêuticos desejáveis destes fármacos, mas não os adversos (Foldes et al., 1969). Apesar disso, já foi relatada a ocorrência de eventos indesejáveis relacionados ao uso deste agente, incluindo edema pulmonar, hipertensão arterial sistêmica, arritmias cardíacas, parada cardíaca e morte súbita (Anderson, 1988).

## 4. MATERIAL E MÉTODO

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Minas Gerais sob o protocolo nº 171/2016. O estudo foi realizado na Fazenda Engenho D'Água localizada junto à Floresta Estadual Uaimi-í, em Ouro Preto (MG). O criadouro comercial está registrado no IBAMA sob o número 3146.4756/2011.

Foram utilizados vinte catetos adultos, machos ou fêmeas, hígdos, pesando  $18,5 \pm 5,4$ kg. Para o procedimento experimental, estabeleceu-se um jejum alimentar de oito horas e acesso à água *ad libitum*.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente, em dois grupos (n=10). A captura foi realizada com o manejo dos animais até o brete fixo e em seguida até a gaiola de contenção. O brete apresentava forma retangular, com largura e comprimento de 1,5 x 2,5 m, confeccionado com mourões dispostos a intervalos de 1,50 m e altura de 1,50 m, possuía duas portas do tipo guilhotina, para entrada dos animais, e uma porta comum, todas da mesma altura da cerca e largura de 0,80 m. Dentro do brete os animais foram conduzidos até a gaiola de contenção de metal com portas laterais e manopla para ajuste da prensa, que proporcionou a retenção dos animais numa área menor. O peso dos animais foi estimado e procedeu-se à administração da medicação pré-anestésica por via intramuscular, na região do quadríceps femoral como o auxílio de seringa BD Integra® de 3 mL e agulhas de calibre 25x7 BD Integra®.

Os dois grupos experimentais utilizaram os seguintes protocolos: dexmedetomidina (36 $\mu$ g/kg), butorfanol (0,31mg/kg) e midazolam(0,41mg/kg) (DXBM) ou detomidina (157 $\mu$ g/kg), butorfanol (0,31mg/kg) e midazolam(0,42 mg/kg) (DTBM). Após a aplicação dos fármacos pré-anestésicos foi iniciado a cronometragem do período de latência, sendo considerado o tempo entre a administração intramuscular até o animal apresentar os primeiros sinais de sedação.

Após o animal apresentar-se em grau adequado de sedação foi possível a sua manipulação para pesagem com o auxílio de mini balança digital de alta precisão com gancho de aço inoxidável (Weiheng®). Após o peso real ser obtido era calculada a dose real utilizada de cada fármaco.

Após a pesagem, os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo em mesa de avaliação, sendo avaliados após a instrumentação (M0) e em intervalos de dez minutos (M1, M2, M3 e M4). A instrumentação do animal era composta pela cateterização da veia cefálica no membro torácico esquerdo e da artéria dorsal podal no membro pélvico esquerdo, com cateter 20G e 22G (Cateter Angiocath BD®) respectivamente, conexão dos eletrodos do eletrocardiograma, tubo nasal para capnografia (confeccionado a partir de uma sonda uretral), oxímetro de pulso posicionado na mucosa labial e o manguito posicionado no membro pélvico direito para a avaliação da pressão arterial pelo método oscilométrico (Fig.1).

Foram avaliados nos momentos experimentais os parâmetros cardiorrespiratórios, temperatura retal, hemogasométricos e lactato.



Figura 9. Instrumentação do cateto. Animal posicionado em decúbito lateral esquerdo e instrumentado com eletrocardiograma, oxímetro de pulso, capnógrafo e oscilometria. Fonte arquivo pessoal.

Nos momentos experimentais M0, M1, M2, M3 e M4 foram avaliados: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) (método oscilométrico), saturação de oxigênio (SPO<sub>2</sub>), fração expirada de CO<sub>2</sub> (ETCO<sub>2</sub>) e temperatura retal (TR). Os dados hemogasométricos e de L-lactato foram realizados somente nos momentos M0 e M4.

Os valores de FC (bat/min), os valores de  $f$  (resp/min) e os valores de PAS, PAD e PAM foram obtidos com o auxílio do monitor multiparamétrico (Lite Window - Digicare LW8®). Para a mensuração da pressão arterial foi utilizado manguito n°4, posicionado no membro anterior direito acima da articulação do carpo.

A aferição EtCO<sub>2</sub> (mmHg), foi obtida através da capnografia do monitor multiparamétrico (Lite Window - Digicare LW8<sup>®</sup>) com a utilização de uma linha de amostragem inserida na narina esquerda de cada animal. A TR (°C) foi avaliada com termômetro digital clínico (Geratherm rapid<sup>®</sup>).

Nos momentos M0 e M4 também foram avaliados os parâmetros de hemogasometria arterial (pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup><sub>(std)</sub>, déficit de bases BE<sub>(ecf)</sub>, PaCO<sub>2</sub>, sódio, potássio, cloro), estes foram mensurados a partir de amostras de sangue arterial (1mL), coletado da artéria dorsal podal e analisados imediatamente no aparelho portátil (Analisador portátil i-STAT<sup>®</sup>) por meio do cartucho EG8+ e o lactato com amostra de sangue arterial (0,5 ml) através do aparelho portátil (Accutrend Plus<sup>®</sup>), nos mesmos momentos.

A avaliação dos dados não-paramétricos de sedação, analgesia, relaxamento muscular, postura e resposta auditiva foram realizadas por um avaliador “cego número 1” ao protocolo utilizado no momento M1, atribuindo-se escores variando de 0 (zero) a 3 (três) para qualidade da sedação, analgesia (o grau de analgesia foi avaliado através pinçamento da pele na região inguinal), grau de relaxamento muscular, escores de postura e resposta auditiva (resposta ao barulho - palma perto da orelha do animal) conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 13. Escores utilizados para avaliar qualidade da sedação, analgesia, relaxamento muscular, postura e resposta auditiva em catetos (*Pecari tajacu*) após a administração de dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM).

Critério	Escore	Observação
<b>Escore de sedação</b>		
	0	Normal
	1	Leve sedação - Animal em decúbito, cabeça baixa, com reflexos palpebrais fortemente presentes e posição do globo ocular normal.
	2	Moderada sedação - Animal em decúbito, cabeça baixa, com reflexos palpebrais moderados e globo ocular rotacionado parcialmente ventromedial.
	3	Profunda sedação - Animal em decúbito, cabeça baixa, com reflexos palpebrais ausentes e rotação completa do globo ocular ventroemial.
<b>Escore de analgesia</b>		
	0	Normal – resposta presente.
	1	Leve – exagerado movimento de membros e tentativa de levantar.
	2	Moderada – movimento leve de membros e tentativa de levantar.
	3	Profunda – ausência de resposta.
<b>Relaxamento Muscular</b>		
	0	Tônus mandibular e de membros normais.
	1	Suave (resistência na flexão do membro ou na abertura da boca).
	2	Moderado (baixa resistência na flexão do membro ou na abertura da boca).
	3	Profundo (sem resistência na flexão do membro ou na abertura da boca).
<b>Escore de postura</b>		

0	Posição quadrupedal
1	Ataxia ou sentado
2	Decúbito esternal
3	Decúbito lateral
<hr/>	
Escore de resposta auditiva	
<hr/>	
0	Normal
1	Leve – diminuição de resposta (movimentação do olho com movimentação do corpo).
2	Moderada – diminuição da resposta (movimentação do olho sem movimentação do corpo).
3	Profunda – sem nenhum movimento.

Fonte: Cornick e Hartsfield, 1992. Adaptado para a espécie suína.

Após o término do período experimental (fim de M4) os animais foram transferidos para piquetes, sendo posicionados em decúbito lateral direito em local sombreado. Esses piquetes apresentavam uma área de 10 ha totalmente cercada por um alambrado com tela de malha 10 cm X 10 cm, fio 12”, com mourões dispostos em intervalos de 3,00 m e altura de 1,50 m, e com um portão de madeira de 2,00 m de comprimento e 1,50 m de altura. Na base das telas, sobre o solo e entre os mourões, foram colocados troncos de madeira, de forma a dificultar a fuga dos animais.

Assim que os animais foram posicionados no piquete foram aplicados os antagonistas dos fármacos utilizados na sedação: atipamazole (350 µg/kg) via intramuscular, naloxona (20µg/kg) via intravenosa e flumazenil (20µg/kg), via intravenosa. Um segundo avaliador “cego número 2” ao tratamento inicial, observou a qualidade de retorno, cronometrando os tempos para o primeiro movimento de cabeça, decúbito esternal e posição quadrupedal de cada animal.

A análise estatística dos dados foi realizada através de programa computacional, Sigma Stat for Windows Versão 3.5, SPSS Inc. 2003. Os dados paramétricos foram avaliados através de médias e comparados entre grupos dentro de cada tempo, sendo submetidos à análise de variância de uma via com repetições múltiplas (ANOVA) e as diferenças encontradas, foram avaliadas através do Teste- t. Para a análise das médias entre tempos (avaliação dentro de cada grupo), os dados foram submetidos à análise de variância de uma via (ANOVA) e as diferenças encontradas, foram avaliadas através do Teste- t. A comparação entre momentos foi realizada somente em relação à M0. Os parâmetros lactato e hemogasométricos foram mensurados em M0 e M4, sendo analisados com o Teste t pareado. Para a avaliação dos dados não paramétricos como sedação, analgesia, relaxamento muscular, postura e resposta auditiva utilizou-se o teste de Mann Whitney Rank Sum Test. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando  $p < 0,05$ .

## 5. RESULTADOS

### 5.1 PESO CORPORAL

Não houve diferença estatística entre o peso estimado e o peso real dos animais.

## 5.2 TEMPERATURA RETAL

A TR apresentou redução estatística nos dois grupos estudados, sendo em M3 e M4 para DXBM (dexmedetomidina-butorfanol-midazolam) e M4 para DTBM (detomidina-butorfanol-midazolam), quando comparados a M0. Não foram observadas diferenças estatísticas entre grupos dentro de cada momento (tabela 2 e figura 2).

Tabela 14. Temperatura retal (média + desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*).

Parâmetro	Grupo	M0	M1	M2	M3	M4
TR (°C)	DXMB	39,4±0,78	39,2±0,73	39,1±0,73	38,6±0,71*	38,8±0,75*
	DTMB	39,3±1,17	39,1±1,0	39,8±0,83	38,9±0,8	38,7±0,74*

\*diferença estatística com relação a M0 ( $p < 0,05$ ).

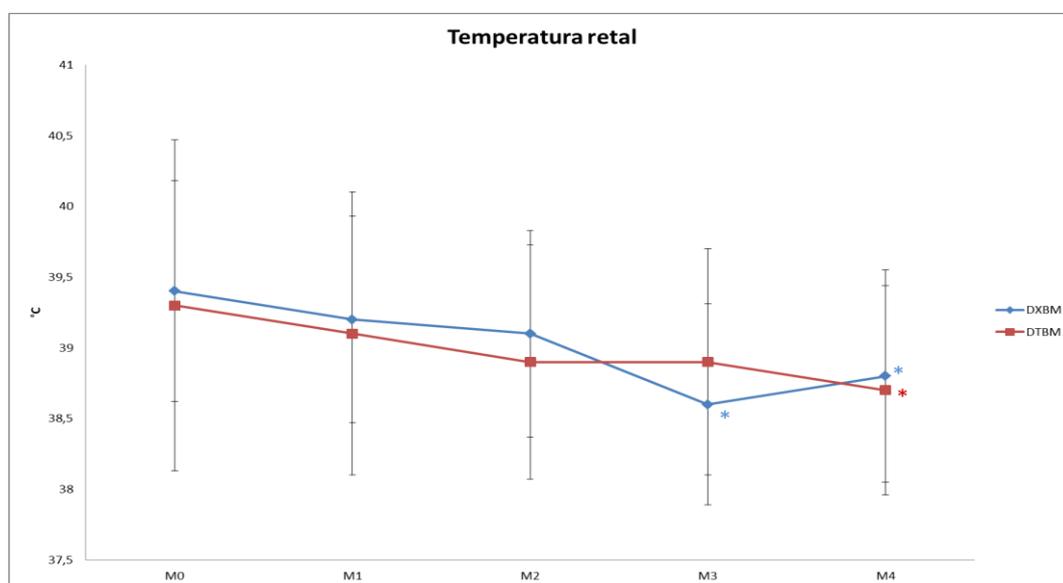


Figura 10. Variações da TR (°C), após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*). \* Diferenças estatísticas em relação a M0.

## 5.3 LATÊNCIA

Não foi observada diferença estatística entre grupos ou momentos para o período de latência, sendo  $5,9 \pm 1,3$  minutos para o grupo DXBM e  $7,1 \pm 2,6$  minutos para o grupo DTBM.

## 5.4 FREQUÊNCIA CARDÍACA

A FC reduziu significativamente nos dois grupos estudados em M2, M3 e M4 (tabela 3 e figura 3), quando comparados a M0. Não foram observadas diferenças estatísticas entre grupos.

Tabela 15. Frequência cardíaca (média + desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*).

Parâmetro	Grupo	M0	M1	M2	M3	M4
FC (bat/mim)	DXMB	103±14	99±10	92±11*	86±11*	89±9*
	DTMB	97±18	89±16	86±16*	85±13*	83±13*

\*diferença estatística em relação a M0 ( $p < 0,05$ ).

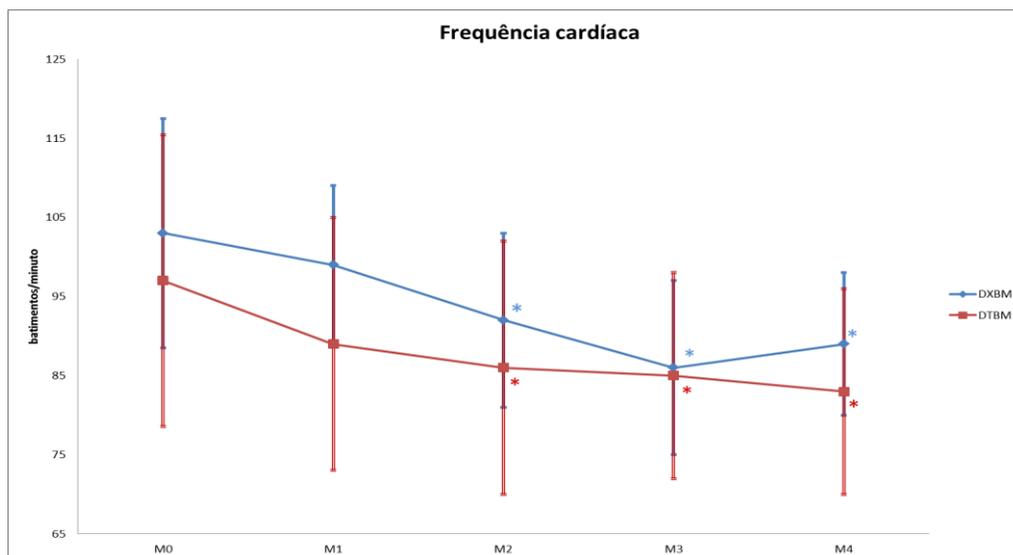


Figura 11. Variações da FC (bat/min), após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*). \* Diferenças estatísticas em relação a M0.

## 5.5 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA

A  $f$  apresentou redução estatística nos dois grupos estudados, sendo em M3 para DXMB e M2, M3 e M4 para DTMB, quando comparados a M0. A comparação entre grupos demonstrou diferenças estatísticas em M2 e M3, com menores valores em DXMB (tabela 4 e figura 4).

Tabela 16. Frequência respiratória (média + desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*).

Parâmetro	Grupo	M0	M1	M2	M3	M4
$f$ (mov/min)	DXMB	41±17	36±9	31±8 <sup>†</sup>	30±8* <sup>†</sup>	32±8
	DTMB	57±21	49±16	46±14*	44±14*	38±16*

\*diferença estatística com relação a M0 ( $p < 0,05$ ). <sup>†</sup>DXMB significativamente diferente de DTMB no mesmo momento ( $p < 0,05$ ).

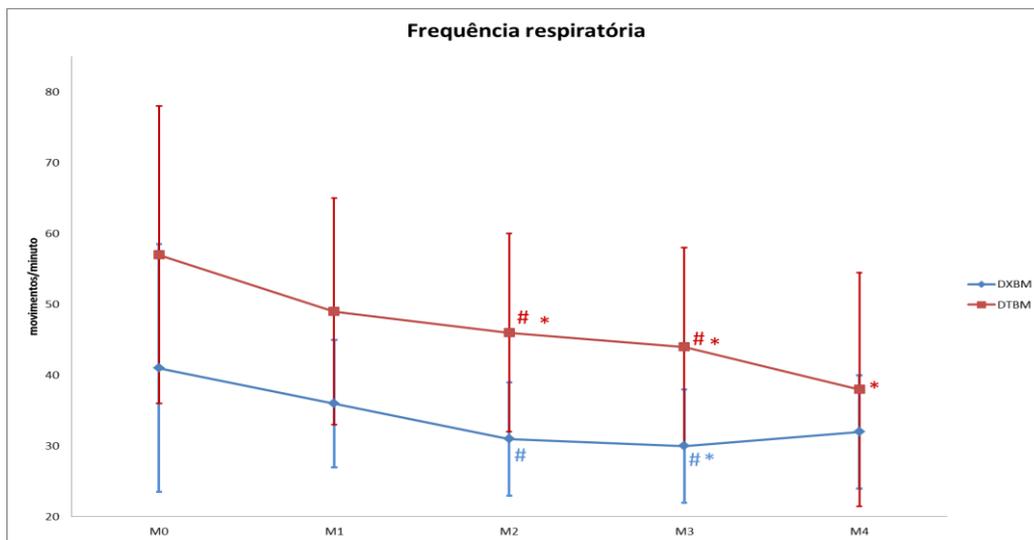


Figura 12. Variações da  $f$  (mov/min), após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*). \* Diferenças estatísticas em relação a M0. # Diferenças estatísticas entre grupos (DXBM e DTBM).

## 5.6 PRESSÃO ARTERIAL

A PAS apresentou elevação estatística apenas em DTMB (M1 e M2), quando comparados a M0 e não foram observadas diferenças estatísticas entre grupos dentro de cada momento (tabela 5 e figura 5).

Tabela 17. Pressão arterial sistólica (média + desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*).

Parâmetro	Grupo	M0	M1	M2	M3	M4
PAS (mmHg)	DXMB	157±44	158±42	164±42	159±40	155±36
	DTMB	152±43	182±33*	186±29*	172±37	169±33

\*diferença estatística com relação a M0 ( $p < 0,05$ ).

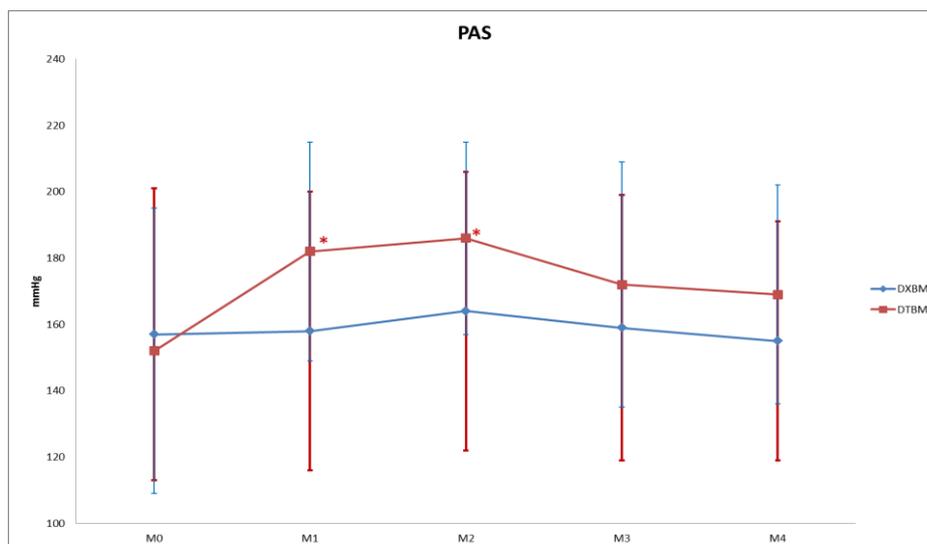


Figura 13. Variações da PAS (mmHg), após a pré-medicação dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*). \* Diferenças estatísticas em relação a M0.

A PAM apresentou elevação estatística apenas em DTMB (M1 e M2) quando comparado a M0 e entre grupos demonstrou diferenças estatísticas em M1 e M2, com menores valores em DXMB (tabela 6 e figura 6).

Tabela 18. Pressão arterial média (média + desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*).

Parâmetro	Grupo	M0	M1	M2	M3	M4
PAM (mmHg)	DXMB	110±28	108±19 <sup>†</sup>	113±26 <sup>†</sup>	111±22	113±22
	DTMB	115±29	140±29*	141±25*	130±27	123±26

\*diferença estatística com relação a M0 ( $p < 0,05$ ). <sup>†</sup>DXMB significativamente diferente de DTMB no mesmo momento ( $p < 0,05$ ).

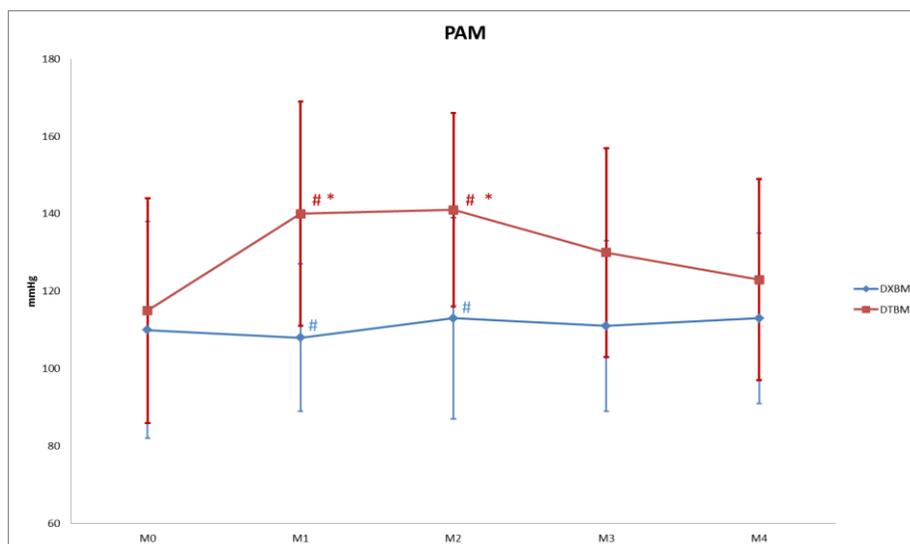


Figura 14. Variações da PAM (mmHg), após a pré-medicação dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*). \* Diferenças estatísticas em relação a M0. # Diferenças estatísticas entre grupos (DXBM e DTBM).

A PAD não apresentou diferenças estatísticas entre momentos, dentro de cada grupo e a comparação entre grupos demonstrou diferenças estatísticas em M2, com menores valores em DXMB (tabela 7 e figura 7).

Tabela 19. Pressão arterial diastólica (média + desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*).

Parâmetro	Grupo	M0	M1	M2	M3	M4
PAD (mmHg)	DXMB	87±27	91±23	87±22 <sup>†</sup>	85±17	80±18
	DTMB	90±15	104±20	111±17	100±17	96±18

<sup>†</sup>DXMB significativamente diferente de DTMB no mesmo momento ( $p < 0,05$ ).

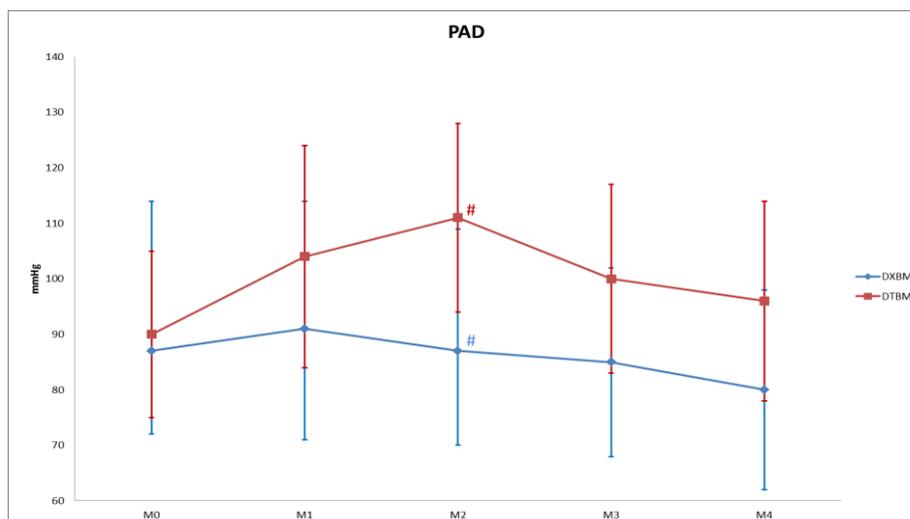


Figura 15. Variações da PAD (mmHg), após a pré-medicação dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*). # Diferenças estatísticas entre grupos (DXBM e DTBM).

### 5.7 FRAÇÃO EXPIRADA DE CO<sub>2</sub>

A EtCO<sub>2</sub> aumentou estatisticamente apenas em DXBM (M3 e M4), quando comparados a M0 e a comparação entre grupos demonstrou diferenças estatísticas em M2, M3 e M4, com menores valores em DTBM (tabela 8 e figura 8).

Tabela 20. Fração expirada de CO<sub>2</sub> (média + desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*).

Parâmetro	Grupo	M0	M1	M2	M3	M4
EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	DXMB	35±7	37±6	39±5 <sup>†</sup>	40±4* <sup>†</sup>	41±3* <sup>†</sup>
	DTMB	32±7	30±10	30±8	30±8	31±9

\*diferença estatística com relação a M0 ( $p < 0,05$ ). <sup>†</sup>DXMB significativamente diferente de DTMB no mesmo momento ( $p < 0,05$ ).

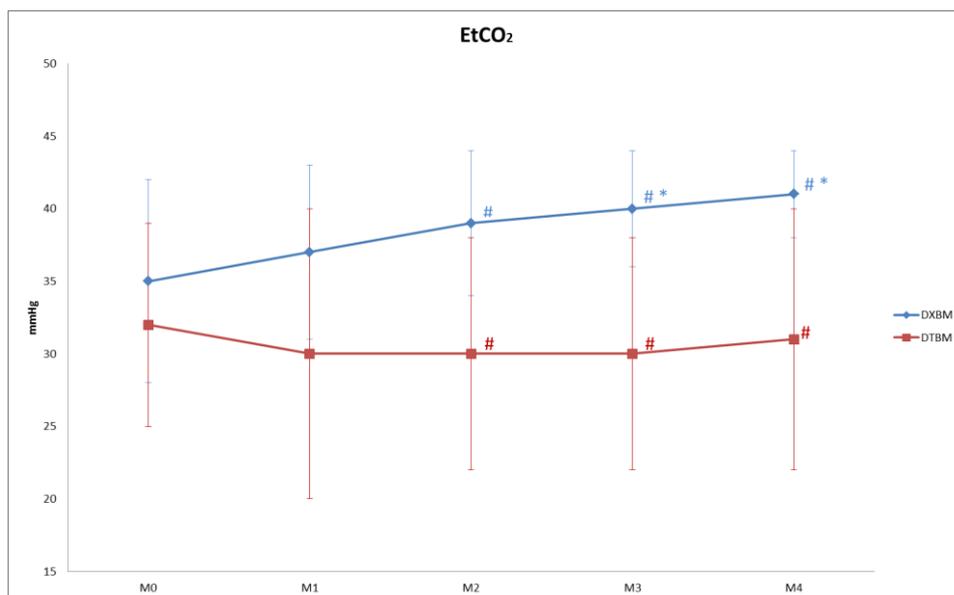


Figura 16. Variações da EtCO<sub>2</sub> (mmHg), após a pré-medicação dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*). \* Diferenças estatísticas em relação a M0. # Diferenças estatísticas entre grupos (DXBM e DTBM).

## 5.8 SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO

A SpO<sub>2</sub> permaneceu abaixo de 90% durante todo o período experimental nos dois grupos estudados. Apresentou diferenças estatísticas entre momentos apenas em DXMB (M2, M3 e M4), quando comparados a M0 e entre grupos demonstrou diferenças estatísticas em M0, M1, M2 e M3, com menores valores em DXMB (tabela 9 e figura 9).

Tabela 21. Saturação de O<sub>2</sub> (média + desvio padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*).

Parâmetro	Grupo	M0	M1	M2	M3	M4
SpO <sub>2</sub> (%)	DXMB	81±4 <sup>†</sup>	83±2 <sup>†</sup>	85±3 <sup>*†</sup>	84±3 <sup>*†</sup>	88±2 <sup>*</sup>
	DTMB	86±4	87±4	88±3	88±3	88±4

\*diferença estatística com relação a M0 ( $p < 0,05$ ). <sup>†</sup>DXMB significativamente diferente de DTMB no mesmo momento ( $p < 0,05$ ).

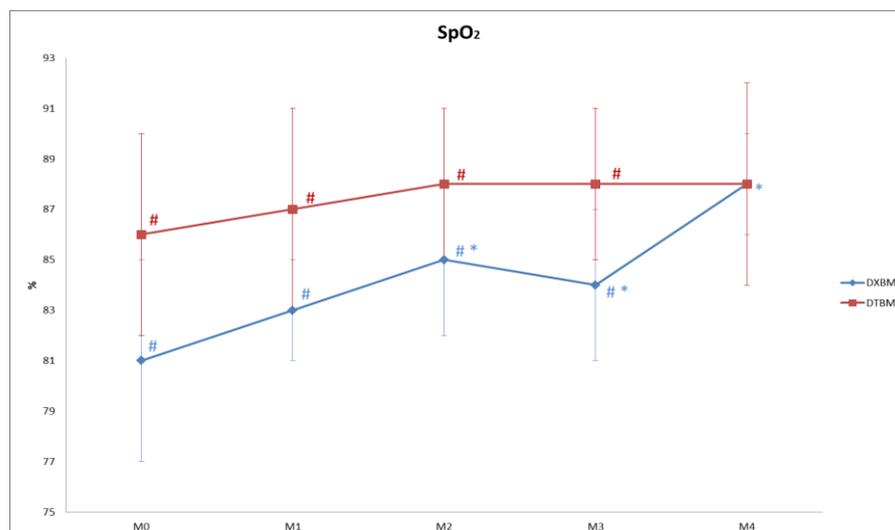


Figura 17. Variações da SpO<sub>2</sub> (%), após a pré-medicação dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*). \* Diferenças estatísticas em relação a M0. # Diferenças estatísticas entre grupos (DXBM e DTBM).

## 5.9 ANÁLISES HEMOGASOMÉTRICAS

### 5.9.1 pH

O pH arterial aumentou estatisticamente nos dois grupos estudados, quando comparados a M0 e não foram observadas diferenças estatísticas entre grupos dentro de cada momento (tabela 10).

### 5.9.2 Pressão arterial de CO<sub>2</sub>

A PaCO<sub>2</sub> aumentou estatisticamente nos dois grupos estudados, quando comparados a M0, e não foram observadas diferenças estatísticas entre grupos dentro de cada momento (Tabela 10).

### 5.9.3 Bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), excesso de base (BE) e ânion Gap (ANGap)

Os valores de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e BE aumentaram estatisticamente nos dois grupos estudados, quando comparados a M0. Os valores de ANGap diminuíram estatisticamente nos dois grupos estudados, quando comparados a M0. Não foram observadas diferenças estatísticas entre grupos dentro de cada momento para nenhuma dessas variáveis (Tabela 9).

### 5.9.4 Eletrólitos (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup>), hematócrito e glicose.

Os eletrólitos não apresentaram diferenças estatísticas entre grupos dentro de cada momento estudados. Os valores de hematócrito e glicose diminuíram estatisticamente nos dois grupos estudados, quando comparados a M0. Apenas os valores de Na<sup>+</sup> do grupo DXBM apresentou diferença estatística entre momentos, quando comparados a M0 (Tabela 10).

## 5.10 LACTATO

A dosagem de lactato diminuiu estatisticamente nos dois grupos estudados, quando comparados a M0 e não foram observadas diferenças estatísticas entre grupos dentro de cada momento (Tabela 10).

Tabela 22. Valores médios e desvio padrão dos valores de lactato e parâmetros hemogasométricos: pH, pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), BE (excesso de base), AnGap, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>(bicarbonato), sódio (Na<sup>+</sup>), potássio (K<sup>+</sup>), Cloro (Cl<sup>-</sup>), hematócrito (Ht) e glicose

Parâmetro	Grupo	M0	M4
pH	DXMB	7,33±0,08	7,45±0,023*
	DTMB	7,30±0,13	7,45±0,028*
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	DXMB	38,16±4,00	43,02±4,00*
	DTMB	37,00±6,00	41,00±4,00*
BE (mmol/L)	DXMB	-5,3±5,9	5,9±2,4*
	DTMB	-6,9±9,6	5,0±3,8*
ANGap	DXMB	22,0±4,6	14,9±1,6*
	DTMB	22,4±5,9	15,3±2,1*
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	DXMB	20,6±4,8	30,1±1,6*
	DTMB	19,5±7,5	28,9±3,5*
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	DXMB	148±3*	149±3*
	DTMB	148±2	150±3
K <sup>+</sup> (mmol/L)	DXMB	4,2±0,3	4,27±0,3
	DTMB	4,0±0,3	4,0±0,5
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	DXMB	100±10	108±3
	DTMB	110±3	109±3
Ht	DXMB	38±2	31±2*
	DTMB	38±4	32±3*
Glicose	DXMB	179±46	151±46*
	DTMB	166±38	150±40*
L-lactato	DXMB	11,18±5,00	3,90±2,50*
	DTMB	12,14±6,00	4,23±2,17*

\*diferença estatística com relação a M0 ( $p < 0,05$ ).

## 5.11 SEDAÇÃO, ANALGESIA, RELAXAMENTO MUSCULAR, POSTURA E RESPOSTA AUDITIVA

Não foram observadas diferenças estatísticas entre grupos para nenhuma das variáveis avaliadas (Tabela 11), porém o grupo DXBM nos parâmetros de sedação, analgesia e relaxamento muscular recebeu escore máximo em 80% dos animais para o primeiro e 90% dos animais para segundo e terceiro parâmetros. Já o grupo DTBM para os mesmos parâmetros recebeu escores máximos em 40% dos animais para sedação e relaxamento muscular e 80% para analgesia. Em

relação à postura e resposta auditiva o grupo DXBM recebeu escore máximo em 100% dos animais, entretanto o grupo DTBM recebeu escore máximo em 90% dos animais para tais parâmetros.

Tabela 23. Valores médios e desvio padrão do escore de sedação, analgesia, relaxamento muscular, postura e resposta auditiva após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*).

Parâmetro	Grupo	M1
Escore de sedação	DXBM	3±0,4
	DTBM	2±0,8
Escore de analgesia	DXBM	3±0,3
	DTBM	3±0,4
Escore de relaxamento muscular	DXBM	3±0,3
	DTBM	2±0,8
Escore de postura	DXBM	3±0
	DTBM	3±0,3
Escore de resposta auditiva	DXBM	3±0
	DTBM	3±0,6

### 5.12 RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA APÓS REVERSÃO FARMACOLÓGICA

Não foram observadas diferenças estatísticas entre grupos para nenhuma das variáveis avaliadas (primeiro movimento de cabeça, decúbito esternal e posição quadrupedal) (Tabela 11). O grupo DTMB apresentou valores inferiores e o grupo DXMB apresentou primeiro movimento de cabeça e decúbito esternal no mesmo momento em todos os animais estudados.

Tabela 24. Valores médios e desvio padrão do tempo para primeiro movimento da cabeça, tempo para decúbito esternal, tempo para posição quadrupedal todos em minutos após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DXBM) ou detomidina-butorfanol-midazolam (DTBM) em catetos (*Pecari tajacu*).

Variável	Grupo	Tempo (Minutos)
<i>Primeiro movimento da cabeça</i>	DXBM	7,43±15,3
	DTBM	4,2±6
<i>Decúbito esternal</i>	DXBM	7,43±15,3
	DTBM	4,25±6
<i>Posição quadrupedal</i>	DXBM	8±15,2
	DTBM	4,25±6

## 6. DISCUSSÃO

Neste estudo avaliou-se os protocolos butorfanol e midazolam associados à dexmedetomidina ou detomidina, para medicação pré-anestésica de catetos. As razões que levaram a realização deste estudo foram à carência de trabalhos nessa espécie, além da possibilidade de estudar os efeitos causados pelos  $\alpha_2$  agonistas nos parâmetros cardiovasculares, hemogasométricos. Além disso, avaliar a sedação dos animais com as doses utilizadas, uma vez que são animais agressivos como uma maior propensão aos efeitos deletérios do estresse, fato que impossibilita a contenção física.

O menor tempo de latência, mesmo sem diferenças estatísticas, observado no grupo DXBM, pode ser explicado pelo sinergismo entre os fármacos e pela alta seletividade para receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos da dexmedetomidina. Resultados similares foram observados por Souza colaboradores (2008) em catetos com a utilização de xilazina para sedação, com período de latência de  $6,95 \pm 2,48$  minutos. Já no grupo DTBM o maior tempo de latência, mesmo sem diferenças estatísticas, explica-se pela detomidina possuir seletividade inferior aos receptores  $\alpha_2$  (260:1) quando comparado a dexmedetomidina (1600:1). Quando os receptores  $\alpha_2$  são ativados principalmente no *Locus coeruleus* inibem a liberação de noradrenalina na fenda sináptica, induzindo os efeitos ansiolíticos e sedativos dos fármacos  $\alpha_2$  agonistas (Gilsbach et al., 2011). O estresse provocado durante a contenção dos animais no início do experimento e a inferioridade na sedação do protocolo DTBM quando comparado ao protocolo DXBM, pode ter culminado em uma liberação exacerbada de noradrenalina na fenda sináptica, fato que acontece no estágio inicial (reação de alarme) do estresse, segundo Dantzer (1984).

Ao passo que, esta quantidade elevada de noradrenalina pode ter contribuído para o maior tempo de latência nos animais que receberam o protocolo DTBM, devido à maior demanda de recaptação desta na fenda sináptica (Maze, 1992).

Na avaliação do grau de sedação, analgesia, relaxamento muscular, postura e resposta auditiva observou-se que no grupo DXBM os escores foram máximos, devido a sua maior seletividade para os receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos, fato que corrobora com Vilela e colaboradores (2003). Neste estudo observaram-se as mesmas características de tranquilização e os animais permitiram a aproximação do observador, além de aceitarem que este pudesse tocá-lo sem haver agressão, o que não é possível sem a pré-medicação.

A sedação adequada interfere seletivamente nas vias de integração dos estímulos diretamente no sistema nervoso central, reduzindo os efeitos deletérios que o estresse pode causar (Giralt et al. 2002), fato que ocorreu em parâmetros como glicemia e lactato, no quais apresentaram queda significativa quando comparado a M0. A avaliação do estresse pode ser feita de duas formas: pela resposta comportamental ou pela observação dos parâmetros fisiológicos do estresse, como elevação dos níveis de cortisol plasmático, hiperglicemia e hiperlactemia (Morton et al. 1995)

A estimulação do eixo hipotálamo-hipofisário atua no córtex adrenal, promovendo a formação e liberação de glicocorticoides (cortisol), que por sua vez estimulam o catabolismo e a gliconeogênese, fato que culmina na hiperglicemia. Além disso, o estresse pode ocasionar esforço muscular intenso, gerando glicólise anaeróbia muscular, consequentemente a formação de grande quantidade de lactato (Dickson, 1996). Segundo Morton (1995) a aferição do cortisol sérico pode contribuir para análise fisiológica que o estresse provoca em animais selvagens, contudo indica-se a aferição deste parâmetro.

A glicemia dos animais manteve-se acima dos valores de referência, porém quando comparadas a M0 houve redução significativa nos dois protocolos utilizados, provavelmente devido aos efeitos hiperglicemiantes dos fármacos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos que agem nos receptores  $\alpha_2$  pós-sinápticos das células  $\beta$  do pâncreas diminuindo o nível de insulina circulante (Saha et al., 2005; Cullen, 1996). Bem como, segundo Murrell e Hellebrekers (2005) as respostas orgânicas ao estresse podem ter sido atenuadas pelos efeitos de sedação e hipnose, após a aplicação da medicação pré-anestésica estudada.

Os valores de lactato foram maiores em M0 e menores em M4. Os valores de referência de lactato sérico para a espécie suína são de 2,46 a 3,26 mmol/L (Dantas, 2014). Observou-se que os valores para o grupo DTBM se mantiveram acima do normal em todos os momentos, revelando uma glicólise anaeróbia, que juntamente com os resultados da sedação mais leve quando comparado ao grupo DXMB pode resultar em maior grau de estresse. É relatado que, os valores de lactato podem ser alterados pelo estresse causado pelo manuseio durante o período pré-anestésico (Hofmaier et al., 2013).

Hofmaier e colaboradores (2013) observaram aumento dos níveis séricos de lactato em suínos de granja que não foram previamente acostumados com o manuseio humano, ao compará-los com de suínos que foram familiarizados. Warris e colaboradores (1998) também observaram diferenças significativas nas concentrações de lactato em suínos abatidos em condições estressantes e de mínimo estresse. Em um estudo realizado avaliou-se os níveis de lactato em suínos após transporte e abate e verificou-se valores de lactato em  $40,32 \pm 3,11$  mmol/L, valores extremamente elevados quando comparados aos alcançados neste experimento.

Observou-se redução estatística da FC em relação a M0 nos dois grupos estudados. Essa redução decorreu do efeito vagomimético e da ação simpatolítica dos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos (Hayashi e Maze, 1993; Kitahara et al., 2002). Moens (2000) relata que, quando os agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos são administrados pela via IM, produzem diminuição da FC menos acentuada. Porém, a redução menos intensa da FC descrita no DXBM está de acordo com os achados de Villela e colaboradores (2003) e Gross (2003), os quais afirmam que a dexmedetomidina por ser um isômero ativo da medetomidina, com alta especificidade para receptores  $\alpha_2$ , promove menores efeitos colaterais no sistema cardiovascular. É importante frisar que apesar dessa diminuição menos acentuada em DXMB, não foram observadas diferenças estatísticas entre grupos para FC. Apesar de ocorrer redução da frequência cardíaca, não houve bradicardia, o que pode ser explicado pela via (IM) de administração e pelas doses reduzidas utilizadas neste estudo. Todos os valores mantiveram-se dentro do limite fisiológico para a espécie suína, sendo em média  $134 \pm 20,67$  batimentos/minuto (Gianotti et al., 2010).

Observou-se hipertensão em todos os grupos, pois de acordo com Gianotti e colaboradores (2010), os valores médios para PAS e PAM são  $135,8 \pm 16,29$ ,  $81,6 \pm 14,10$  mmHg respectivamente para suínos adultos e conscientes. Os valores de PAD permaneceram abaixo do

valor de referência ( $103 \pm 12,65$  mmHg) nos dois grupos estudados (Gianotti et al., 2010). Em relação ao tempo, houve diferença estatística entre M1 e M2 nos dois grupos, denotando em M1 um valor menor que em M2. Além disso, observou-se em M3 e M4, valores menores quando comparados com M1 e M2 em todos os grupos. Esse fato pode ser explicado pelo efeito bifásico, ou seja, hipertensão seguida por hipotensão como sugerido por Bagatini e colaboradores (2002). Houve diferença estatística entre os grupos, sendo maiores valores encontrados no grupo DTBM. Segundo Souza (2006) a dexmedetomidina exerce menor efeito hipertensor em virtude da sua maior seletividade, especificidade e potência do que outros fármacos agonistas  $\alpha_2$ , como a xilazina, a romifidina, a detomidina e a medetomidina

A ocorrência de depressão respiratória é principalmente observada pela redução dos movimentos respiratórios, culminando em aumento da  $\text{EtCO}_2$  e  $\text{PaCO}_2$ , induzidas pela ação do fármaco nos centros respiratórios superiores (Kastner et al., 2001). Neste estudo os valores da  $f$  em M0 foram decrescendo discretamente até M4. Porém o parâmetro continua acima dos valores fisiológico, sendo em média de  $24,5 \pm 5,61$  movimentos/minuto (Gianotti et al., 2010), fato pode ser explicado pelo estresse causado durante a manipulação para aplicação dos fármacos (Batista, 2008). Sendo que maiores valores foram observados no grupo DTBM, este fato pode ser atribuído aos menores escores de sedação já discutidos anteriormente, dessa forma os animais desse grupo sofreram maiores efeitos dos agentes estressores, fato que culminou em maiores valores de  $f$ . Além disso, Flôres e colaboradores (2010) sugerem que o midazolam pode reduzir a resposta ventilatória, levando ao aumento do  $\text{PaCO}_2$  e a uma depressão respiratória central. Sendo que, este fato pode ter também contribuído para redução da frequência respiratória nos grupos estudados.

Foi observado aumento do  $\text{EtCO}_2$  ao longo do tempo, sendo mais acentuado no grupo DXBM, devido ao menores valores de  $f$  e a  $\text{SpO}_2$  permaneceu abaixo de 90% durante todo o período experimental nos dois grupos estudados. A ocorrência de depressão respiratória é principalmente observada pela redução da  $f$ , diminuição na pressão parcial arterial de oxigênio e aumento da  $\text{EtCO}_2$ , induzidas pela ação do fármaco nos centros respiratórios superiores (Kastner et al., 2001).

A redução  $\text{SpO}_2$  abaixo de 90% pode ser explicada pela vasoconstrição direta que os  $\alpha_2$  agonistas causam, bem como pode ser explicada pela redução da  $f$ , fato que pode ter afetado a pressão arterial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ), por isso indica-se a aferição desse parâmetro durante a avaliação dos animais, para maiores esclarecimentos. Kuusela e colaboradores (2001) observaram que em cães tratados com  $20 \mu\text{g}/\text{kg}$  de dexmedetomidina, a  $\text{PaO}_2$  diminuiu. Além disso, no grupo DXBM o escore de relaxamento muscular foi superior ao grupo DTBM, fato que pode ter contribuído para uma menor expansão torácica e conseqüentemente a ventilação pulmonar pode ter sido afetada, contudo sugere-se a adição da mensuração do volume corrente e volume minuto aos parâmetros avaliados. Em todos os tratamentos não foi observado redução significativa na frequência respiratória, contudo, houve acréscimo na  $\text{PaCO}_2$ .

A temperatura reduziu gradativamente de M0 até M4, nos dois grupos estudados. De acordo com Cullen (1996) a hipotermia é um evento comum nos pacientes submetidos à sedação ou anestesia, é provocada por receptores presentes no hipotálamo que são deprimidos pelos agonistas  $\alpha_2$  porém, a temperatura se mantém dentro dos valores fisiológicos, fato que ocorreu nos tempos observados durante o experimento. A redução da temperatura retal em catetos durante a contenção torna-se importante, visto que quando manejados em horários que

apresentam elevadas temperaturas, frequentemente os catetos exibem alterações clínicas compatíveis com a síndrome do estresse, culminando em óbito. (Batista et al., 2008).

A manutenção do pH dos líquidos orgânicos dos tecidos, dentro da faixa compatível com o funcionamento celular ótimo, exige a regulação da quantidade de ácidos e das bases livres nos compartimentos intra e extracelular. Essa regulação depende da participação de um conjunto de pares de substâncias chamadas sistemas tampão, que existem nos líquidos intracelular e extracelular, principalmente no sangue. Depende também dos pulmões, que eliminam o ácido carbônico produzido pelo metabolismo celular e dos rins que promovem a eliminação de íons hidrogênio e bicarbonato (Tranquilli et al., 2013).

Em M0 o valor médio de pH estava abaixo dos valores de referência ( $7,497 \pm 0,019$ ) assim como o BE e o  $\text{HCO}_3^-$ , já a  $\text{PaCO}_2$  estava dentro da normalidade para espécie suína (Gianotti, et al., 2008), evidenciando um quadro de acidose metabólica, justificado pela acidose láctica.

A atividade muscular foi considerada, por muito tempo, como um produto final da degradação parcial do glicogênio/glicose, em razão da baixa disponibilidade do oxigênio mitocondrial (Brooks, 1991). Entretanto, essa relação tem sido reformulada. De acordo com o estudo de Stainsby e Brooks (1990) observou-se que ao induzir a redução de aproximadamente 22% do consumo de oxigênio das fibras musculares estimuladas eletricamente, as concentrações de lactato são mantidas semelhantes à situação controle. Fato que valida os achados neste experimento pois, em M4 apesar da possível hipoxemia os valores de lactato reduziram, provavelmente afetado pelo sedação induzidas pelos fármacos utilizados, que por sua vez reduziram a liberação de catecolaminas induzidas pelo estresse.

Em estudo realizado por Stainsby et al. (1991) corroboraram a hipótese de relação causal entre o aumento de epinefrina e o aumento da produção de lactato, ao observarem que o músculo gastrocnêmio de cães, estimulado eletricamente em conjunto com a infusão de epinefrina, elevava a produção de lactato em nível superior à situação controle. A ação da epinefrina estimula a ativação de toda a via glicolítica. Neste estudo os estímulos estressores ativaram a liberação de catecolaminas pelo sistema nervoso autônomo, elevando a produção de ácido láctico e consequentemente o aumento do lactato sérico.

Em estudos de Kuusela e colaboradores (2001), com tratamentos de dexmedetomidina em doses de 2 e 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  em cães, foi observado redução significativa no pH arterial e na concentração de bicarbonato, traduzindo um quadro de acidose metabólica.

Em M4 ocorreu um aumento de pH,  $\text{HCO}_3^-$ , BE e da  $\text{PaCO}_2$  evidenciando uma acidose respiratória aguda com alcalose metabólica compensatória. O aumento da  $\text{PaCO}_2$  ocasionou a elevação compensatória de bicarbonato. Na acidose respiratória aguda o acúmulo de íons hidrogênio decorrente do aumento da  $\text{PaCO}_2$  não pode ser tamponado pelo  $\text{HCO}_3^-$ . Os tampões intracelulares (hemoglobina e fosfato) apresentam um papel essencial. Estes por sua vez neutralizam o hidrogênio liberado pelo ácido carbônico, resultando assim na formação de  $\text{HCO}_3^-$ . Este distúrbio metabólico pode ter ocorrido devido a hipoxemia (elevação da  $\text{PaCO}_2$ ) e consequentemente houve compensação metabólica, no intuito de normalizar o pH (Tranquilli et al., 2013).

Em animais conscientes, as catecolaminas respondem ao estresse por meio de contração esplênica levando ao aumento de hematócrito. Essa resposta do baço é minimizada com o

emprego de fármacos sedativos ou associações com propriedades adrenolíticas, induzindo uma redução dos valores e seqüestro pelo baço (Adetunji e Osunbunmi, 2000). Fato este que concorda com os valores de hematócrito encontrados no estudo realizado.

Durante o período de recuperação os animais foram alocados em piquetes gramados em área sombreada. Os parâmetros avaliados foram: tempo para primeiro movimento da cabeça, tempo para decúbito esternal, tempo para posição quadrupedal. Estes foram inferiores ao de outros estudos (Kahwage et al., 2008; Souza et al., 2008) pois, foram utilizados antagonistas de todos os fármacos. A escolha pela reversão farmacológica foi devido ao comportamento social dos catetos. Segundo Sowls (1984), estes são animais que vivem em grupos hierárquicos e fazem sua comunicação social e a demarcação de territórios por meio da secreção de ferormônios pela glândula dorsal, quando anestesiados outros membros do grupo podem agredi-lo nesse período. Por isso, qualquer procedimento realizado nesses animais deve ser breve e permitir o retorno do animal rapidamente à sua condição original, a fim de evitar possíveis agressões por parte dos outros animais do grupo.

## 7. CONCLUSÃO

As associações entre dexmedetomidina-butorfanol-midazolam e detomidina-butorfanol-midazolam nas doses empregadas foram capazes de proporcionar adequada sedação, para o período avaliado, sem alterações importantes nos parâmetros cardiorrespiratórios e hemogasométricos de catetos adultos, sendo ambos indicados.

## 8. REFERÊNCIAS

ADETUNJI, A.; OSUNBUNMI, O. Haematological effect of azaperone sedation in pigs. *African Journal of biomedical Research*, v. 3, p. 131-133, 2000.

ANDERSON, J. A. Reversal agents in sedation and anesthesia: A review. *Anesthesia Progress*, v.35, p.43-47, 1988.

ANDRADE, S. F. *Estudo clínico e laboratorial da intoxicação experimental por amitraz em gatos e comparação entre ioimbina e atipamezole como tratamento*. 2004. 175f. Dissertação (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina e Zootecnia Veterinária, Universidade Estadual Paulista, São Paulo.

BACCHIEGA, T.S.; SIMAS, R.C. Dexmedetomidina um novo medicamento na anestesiologia veterinária. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, v.1, p.46-51, 2008.

BAGATINI, A.; Gomes, C.R.; Masella, M.Z.; Rezer, G. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.52, n.5, p.606-617, 2002.

BATISTA J.S.; BEZERRA F.S.B.; LIRA R.A.; ORPINELLI S.R.T.; DIAS C.E.V.; OLIVEIRA A.F. Síndrome do stress em catetos (*Tayassu tajacu*) submetidos à captura e contenção em

diferentes horários da manhã em Mossoró, RN. *Ciência Animal Brasileira.*, v.9, p. 170-176, 2008.

BHANA, N.; GOA, K.; MCCLELLAN, K. J. Dexmedetomidine. *Drugs*, v.59, p.263-268, 2000.

BENIRSHCHKE, K. Quest for the giant peccary: the chaco revisited. *Zoonosis*, v.25, p. 364-372, 1974.

BROOKS, G.A. The lactate shuttle during exercise and recovery. *Medicine and science in sports and exercise*, v.18, p.360-368, 1986.

CABRERA, A.; YEPES, J. Historia natural ediar: mamíferos sud-americanos. Cia. Argentina de Editores. 1ª Ed. P.370, 1940.

CAVALCANTE FILHO, M.F. *Morfologia dos estômagos do queixada (Tayassu pecari) e do cateto (Tayassu tajacu) [Linnaeus, 1789]*. 1996. 84f. Dissertação Mestrado (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

CHARMANDARI, E.; CONSTANTINE, T.; GEORGE, C. Endocrinology of the stress response. *Annual Review of Physiology*, v.67, p.259-284, 2005.

CENTENO, M.A.L. Cambios fisiológicos em cerdo de cirurgia experimental para transplante cardíaco. *Investigación em Salud*, v.6, p.11-13, 2004.

CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G (Eds). *Anestesia em cães e gatos*. 2ª Ed. Roca, p.151-158, 2002.

CULLEN, L.K. Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. *British Veterinary Journal*, v. 152, p. 519-535, 1996.

CUPIC, V.; COLIC, M.; JANDRIC, D.; MILOJKOVIC, B.; VARAGIC, V. M. Xilazine, an alpha 2-adrenergic agonist, induces apoptosis of rat thymocytes and a thymocytes hybridoma line in vitro. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*, v.25, p.5-10, 2003.

DANTAS, W.M.F. *Perfil bioquímico sanguíneo e ganho de peso corporal em suínos submetidos a dietas com diferentes níveis de fósforo*. 2009. 81f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.

DANTZER, R.; MORMÉDE, P. Fisiopatología de la reacción a las agresiones. In: DANTZER, R.; MORMÉDE, P.(Eds) *El stress en la cría intensiva del ganado*, 2ª Ed. Acríbia, p. 41-86, 1984.

DE MONTE, V.; STAFFIERI, F.; DI MEO, A.; VANNUCCI, J.; BUFALARI, A. Comparison of ketamine–dexmedetomidine–methadone and tiletamine–zolazepam–methadone combinations for short-term anaesthesia in domestic pigs. *The veterinary Journal*, v. 205, p. 364-368, 2015.

DICK, J.B.; SHAFER, S.L. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, v.1, p. 238-245, 1993.

DICKSON, W.M. Endocrinologia, reprodução e lactação. In: SWENSON, M.J.; REECE, W.O. *Dukes fisiologia dos animais domésticos*, 11ª Ed. Guanabara Koogan, p.572-602, 1996.

ENGLAND, G.C.W.; FLACK, T.E.; HOWIGWORTH, E.; HAMMOND, R. Sedative effects of romifidine in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, v.37, p.19-24, 1996.

ELFENBEIN, J.R.; SANCHEZ, L.C.; ROBERTSON, S.A.; COLE, C.A.; SAMS, R. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 36, p. 162-172, 2009.

FISCHER, B.L.; LUDDERS, J.W.; ASAKAWA, M.; FORTIER, L.A.; FUBINI, S.L.; NIXON, A.J.; RADCLIFFE, R.M.; ERB, H.N. A comparison of epidural buprenorphine plus detomidine with morphine plus detomidine in horses undergoing bilateral stifle arthroscopy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 36, p. 67-76, 2009.

FLÔRES, F.N.; TAVARES, S.G.; MORAES, A.N.; OLESKOVICZ, N.; SANTOS, L.C.P.; MINSKY, V.; KESHEN, E. Azaperone e sua associação com xilazina ou dexmedetomidina em suínos. *Ciência Rural*, v. 39, p. 1101-1107, 2009.

FOLDES, F.F.; DUNCALF, D.; KUWABARA, S. The respiratory, circulatory, and narcotic antagonistic effects of nalorphine, levallorphan, and naloxone in anaesthetized subjects. *Canadian Anaesthetists Society Journal*, v.16, p.201-209, 1969.

FOWLER, M.E. *Zoo & wild animal medicine*. 2ª Ed., Saunders Company, p.1127, 1986.

GERTLER, R.; BROWN, H.C; MITCHELL, D.H.; SILVIUS, E.N. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, v.14, p.13-21, 2001.

GIANOTTI, G.C.; BEHEREGARAY, W.K.; BIANCHI, S.P.; MOMBACH, V.S.; CARREGARO, A.B.; CONTESINI, E.A. Suíno como modelo experimental na pesquisa biomédica: valores fisiológicos normais. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 38, p. 133-137, 2010.

GILSBACH, R.; PREIBIL, S.; HEIN, L.  $\alpha$ -2 Adrenozeptoren: Drei Subtypen fur ein breites. *Pharmazie Unserer Zeit*, v.6, p.462-468, 2011.

GIRALT J.M. Valoración del estrés de captura, transporte y manejo en el corzo (*Capreolus capreolus*): efecto de la acepromacina y de la cautividad. 2002. 209f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra.

GÓRNIK, S.L. Hipnoanalgésicos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M (Ed). *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*, 3ª Ed. Guanabara Koogan, p.164, 2002.

GROSS M.E. Tranquilizantes, agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos e agentes relacionados. In: Adams H.R. (Ed.). *Farmacologia e terapêutica em veterinária*, 8ª Ed. Guanabara Koogan, p.249-284, 2003.

GUEDES, A.G.P.; NATALINE, C.C. Anestesia em equinos com síndrome cólica- Análise de 48 casos - Revisão de Literatura. *Ciência Rural*, v. 32, p. 545-542, 2002.

GUIRRO, E.C.B.P.; SOBRINHO, G.R.; FERREIRA, I.M.M.; VALADÃO, C.A.A. Injeção epidural de xilazina e amitraz, em equinos: Efeitos antinociceptivos. *Ciência Rural*, v.39, p.104-109, 2009.

HALL, L.W.; CLARKE, K.W.; TRIM, C.M. *Veterinary anaesthesia*. 10ª Ed. W. B. Saunders, p. 561, 2001.

HALL, J.E.; UHRICH, T.D.; BARNEY, J.A.; ARAIN, S.R.; EBERT, T.J. Sedative, Amnesic, and Analgesic properties of small dose dexmedetomidine infusions. *Anesthesia & Analgesia*, v.90, p.699-705, 2000.

HAYASHI, Y.; MAZE, M. Alpha-2 adrenoreceptor agonist and anesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, v. 71, p. 108-118, 1993.

HELM II, S.; TRESKOT, A.M.; COLSON, J.; SEHGAL, N.; SILVERMAN, S. Opioid antagonists, partial agonists, and agonists/antagonists: The role of office-based detoxification. *Pain Physician*, v.11, p.225-235, 2008.

HESS, L.. Anesthesia in dogs with the combination preparation Tilest 500. *Tierarztl. Prax.*, v.19, p.107-110, 1991.

HOFMAIER, F.; DINGER, K.; BRAUN, R.; STERNER-KOCK, A. Range of blood lactate values in farm pigs prior to experimental surgery. *Laboratory animals*, v. 47, p. 130-132, 2013.

HOSGOOD, G. Pharmacologic features of butorphanol in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.196, p. 135-136, 1990.

JONES, R.S. Epidural analgesia in the dog and cat. *Veterinary Journal*, v.161, p.123-131, 2001.

KAISER, G.M.; FRÜHAUF, N.R.; ZHANG, H.; WESTERMANN, S.; BOLLE, I.; OLDHAUFER, K.J.; BROELSCH, C.E. Intravenous infusion anesthesia with propofol-midazolam-fentanyl for experimental surgery in swine. *Journal of Investigative Surgery: the Official Journal of the Academy of Surgical Research*, v.16, p.353-357, 2003.

KASTNER, S.; DE WEERD, P.; PINSK, M.A.; ELIZONDO, M.I.; DESIMONE, R.; UNGERLEIDER, L.G. Modulation of sensory suppression: Implications for receptive field sizes in the human visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, v. 86, p. 1398-1411, 2001.

KASTER, S.B.R. A2-agonists in sheep: a review. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.33, p.79-96, 2006.

KAHWAGE, P.R.; GARCIA, A.R.; BARTHA, M.M.P.; GUIMARÃES, D.A.A., OHASHI, O.M.; LUZ-RAMOS, R., ALBUQUERQUE, N. I. de, DIAS, H. L. T. Desenvolvimento de protocolo de sedação e analgesia em caítitus (*Tayassu tajacu*) para coleta de sêmen por

- eletroejaculação. In: Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, 2008, Fortaleza, CE. **Anais...** Fortaleza: Fesbe, 2008.
- KITAHARA, F.R. Efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina em cães. Estudo experimental. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v.9, p.128-130, 2002.
- KOENIG, J.; COTE, N. Equine gastrointestinal motility--ileus and pharmacological modification. *The Canadian Veterinary Journal*, v. 47, p. 551-559, 2006.
- LIVA, H.; MORAES, L.F.D.; NOGUEIRA FILHO, S.L.G; LAVORENTI, A. Aspectos da alimentação do caititu (*Tayassu tajacu*) em cativeiro. In: Congresso Paulista de Iniciação Científica, 1989, Piracicaba, SP. **Anais...** Piracicaba: FEALQ, 1989.
- LIVINGSTON, R.B. Neurofisiologia. In: BEST, C.H.; TAYLOR, N.B.; WEST, J.B. (Eds). *As bases fisiológicas da prática médica*. 11ª Ed., Guanabara Koogan, p. 934-938, 1987.
- KUUSELA, E.; VAINIO, O.; KAISTINEN, A.; KOBYLIN, S; RAEKALLIO, M. Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with levomedetomidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, Schaumburg, v.62, p.616-621, 2001.
- LUNA, S.P.L. Dor, Senciência e Bem-estar em animais. In: I Congresso Brasileiro de Bioética e Bem-estar e I Seminário Nacional de Biossegurança e Biotecnologia Animal, 2008, Recife, PE. **Anais...** Recife: Conselho Federal de Medicina Veterinária, 2008.
- MAZE, M.; TRANQUILLI, W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*, v .74, p. 581-605, 1991.
- MAZE, M. Clinical Uses of  $\alpha_2$  Agonists. *Refresher Courses in Anesthesiology*. The ASA Inc., v.20, p.132-142, 1992.
- MOENS, Y. The Veterinary experience. *Baillière's Clinical Anaesthesiology*, v. 14, p.293-304, 2000.
- MORTON, D.J.; ANDERSON, E.; FOGGIN, C.M.; KOCK, M.D.; TIRAN, E.P. Plasma Cortisol as an indicator of stress due to capture and translocation in wildlife species. *Veterinary Record*, v.136, p.60-63, 1995.
- MURRELL, J.C.; HELLEBREKERS, L.J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 32, p. 117-127, 2005.
- NOGUEIRA FILHO, S.L.G., NOGUEIRA, S.S.C. & SATO, T. Estrutura social de pecaris (*Mammalia, Tayassuidae*) em cativeiro. *Revista de Ecologia*, v.1, p.89-98, 1999.
- NOWAK, D. M.; PARADISO, J.L. *Walker's Mammals of the World*. 2ª Ed. The John Hopkins University Press. p.1184-1185, 1983.

PEREIRA, T.M.A.T.; NOGUEIRA, S.S.C. Organização social de caititu (*Tayassu tajacu*) em cativeiro. In: Encontro anual de etologia, 2002, Natal, RN. **Anais...** XX Encontro anual de etologia. Natal, RN: UFRN - Centro de biociências, 2002. p.293.

PIMENTEL, L.A.; OLIVEIRA, D.M.; GALIZA, G.J.N.; REGO, E.O.; DANTAS, A.F. M.; CORREA, F.R. Doenças do sistema nervoso central de equinos no semi-árido. *Pesquisa Veterinária Oliveira*, v.27, p.589-597, 2009.

PINHEIRO, M.J.P.; DA SILVA, F.N.; AZEVEDO, C.M.S. Avaliação de parâmetros reprodutivos em catetos (*Tayassu tajacu*) criados em cativeiro. *Caatinga*, v.14, p.71-74, 2001.

POLLET, R.; CLAXTON, R.; RAFFE, M. Using butorphanol tartrate to manage pain in cats. *Veterinary Medicine*, v.4, p.146-155, 1998.

ROHLFS, I.C.P.M.; MARA, L.S.; LIMA, W.C. Relação d síndrome do excesso de treinamento com estresse, fadiga e serotonina. *Revista Brasileira Medicina do Esporte*, v.8, p.367-372, 2002.

ROLIM, V.P.; VANDERLEI, S.R.S.; SILVA, L.T.R.; AMORIM, M.J.A.A.L.; MONTES, G.M.S.; PESSOA, R.S.M.; CIDRAL, A.H.; OLIVEIRA, J.M. R.P.B.; COSTA, E.F.; LIMA, J.Y.B. Estudo Neuroanatômico sobre o sistema nervoso autônomo referente a inervação cervical autônoma em equinos. In: X JORNADA DE ENSINO PESQUISA E EXTENSÃO, 2010, Recife, PE. **Anais...** JEPEX, 2010, p. 36-40.

SAHA, J.K.; XIA, J.; GRONDIM, J.M.; ENGLE, S.K.; JAKUBOWSKI, J.A. Acute Hyperglycemia Induced by Ketamine/Xylazine Anesthesia in Rats: Mechanisms and Implications for Preclinical Models. *Experimental Biology and Medicine*, v.230, p.777-784, 2005.

SANTOS, R.P.; FIGHERA, R.A.; BRUM, J.S.; RIPPLINGER, A.; BRAUNHERDT, R.; MAZZANTI, A. Neoplasma envolvendo o sistema nervoso central de cães: 26 casos (2003-2011). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.32, p.153-158, 2012.

SCHEININ, M.; SCWINN, D. The locus coeruleus: site of hypnotic actions of alpha2-adrenoreceptor agonists? *Anaesthesiology*, v. 76, p. 873-875, 1992.

SCHWEINSBURG, R.E. Home range movements and herd integrity of the collared peccary (*Tayassu tajacu*). *J. Wildl. Man*, v.35, p.455-460, 1971.

SPAULDING, T.C; FIELDING, S.; VENAFRO, J.J.; LAL, H. Antinociceptive activity of clonidine and its potentiaton of morphine analgesia. *European Journal of Pharmacology*, v.58, p.19-25,1979.

SOUZA, S.S. *Efeitos da dexmedetomidina, por via epidural ou infusão contínua intravenosa, em gatas anestesiadas com propofol e isoflurano e submetidas a ovariossalpingohisterectomia*. 2006. 141f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

- SOUZA, A.L.P.; PAULA, V.V.; CAVALCANTE, P.H., OLIVEIRA, M.F. Efeito da pré-medicação com acepromazina ou xilazina na indução da anestesia dissociativa com cetamina e diazepam em catetos (*Tayassu tajacu*). *Ciência Animal Brasileira*, v. 9, p. 1114-1120, 2008.
- SOWLS, L.K. *The peccaries*. 1ª Ed. The University of Arizona Press, p. 251, 1984.
- STAINSBY, W.N.; BROOKS, G.A. Control of lactic acid metabolism in contracting muscle and during exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, v.18, p.29-63, 1990.
- TALUKDER, H.; HIKASA, Y. Diuretic effects of medetomidine compared with xilazina in healthy dogs. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, v.73, p.224-236, 2009.
- TRANQUILLI, W.J.; THURMON J.C.; GRIMM, K.A. In: Lumb & Jones (Eds) *Veterinary anesthesia and analgesia*. 4ª Ed. Blackwell Scientific Pub, p.1096, 2007.
- TRANQUILLI, W. J., THURMON J. C., GRIMM, K. A. In: Lumb & Jones (Eds) *Veterinary anesthesia and analgesia*. Blackwell Scientific Pub, p.1216, 2013.
- TOYOTA, K.; SAKURA, S.; SAITO, Y.; OZAVA, H.; UCHIDA, H. The effect of preoperative administration of midazolam on the development of intra-operative hypothermia. *Anaesthesia*, v. 59, p. 116-121, 2004.
- VALADÃO, C.A.A.; TEIXEIRA NETO, F.J.; MARQUES, J.A. Evaluation of the effect of hyoscine-n-butyl-bromide on the cardiovascular actions of detomidine, in the horse. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 37, p. 405-409, 2000.
- VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. *Veterinary clinics of North America. Equine practice*, v. 26, p. 515-532, 2010.
- VILELA, N. R.; NASCIMENTO, P. J. Uso de dexmedetomidina em anestesia. *Revista brasileira de anestesiologia*, v.51, p.97-113, 2003.
- WAGNER, A.E. Is butorphanol analgesic in dogs and cats? *Veterinary Medicine*, v.6, p.346-350, 1999.
- WARRIS, P.D.; WARRIS, P.D.; BROWN, S.N.; BARTON-GADE, P.; SANTOS, C.; COSTA, L.N.; LAMBOOIJ, E.; GEERS, R. An analysis of data relating to pig carcass quality indices of stress collect in the European Union. *Meat Science*, v.49, p.137-144, 1998.
- WEBSTER, C.R.L. Opioides In: WEBSTER, C.R.L. (Ed). *Farmacologia clínica em medicina veterinária*. 4ª Ed. Roca, p.60-61, 2005.