

Natália Fagundes

Comparação de dois protocolos de sedação em Bugio –Ruivo (*Alouatta guariba clamitans*)

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

Coorientador: Eutálio Luiz Mariani Pimenta

BELO HORIZONTE

ESCOLA DE VETERINÁRIA – UFMG

2018

F156c Fagundes, Natália, 1988-
Comparação de dois protocolos de sedação em Bugio-Ruivo (*Alouatta Guariba Clamitans*) / Natália Fagundes. – 2018.
51 p. : il.

Orientadora: Suzane Lilian Beier

Coorientador: Eutálio Luiz Mariani Pimenta

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária
Inclui bibliografia

1. Guariba (Macaco) – Teses. 2. Primatas – Teses. 3. Sedativos – Teses. 4. Fármacos –
Teses. 5. Anestesia veterinária – Teses. I. Beier, Suzane Lilian. II. Pimenta, Eutálio Luiz
Mariani. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. IV. Título.

CDD – 636.089 7

FOLHA DE APROVAÇÃO

NATÁLIA FAGUNDES

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

Aprovada em 21 de Novembro de 2018, pela banca constituída pelos membros:



Profª. Suzane Lillian Beier
Presidente - Orientador



Prof. Marcelo Pires Nogueira de Carvalho
Escola de Veterinária - UFMG



Profª. Silvia Renata Galdo Cortopassi
Universidade de São Paulo - USP

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a minha orientadora Suzane Lilian Beier por todo apoio e ajuda durante a realização desse trabalho. Ao meu coorientador Eutalio Luiz Mariani Pimenta por toda ajuda durante o trabalho e na construção desta dissertação. Agradeço por todo o aprendizado que me foi passado e pela paciência de ambos, me tornei uma profissional muito melhor por causa de vocês.

Ao professor Rafael Wenceslau pela grande ajuda com a estatística.

A minha família por todo apoio durante este período, mesmo que a distância, principalmente meus pais e minha irmã, que sempre se fizeram presentes.

Aos amigos pela compreensão e apoio emocional.

Ao meu marido Henrique Fellini por todo apoio e paciência durante este período.

Aos colegas de pós-graduação Marcos Paulo Antunes de Lima, Marina Lopes Castro e Renata Andrade Silva pelo auxílio na execução deste trabalho.

Aos colegas e amigos do PRESERVAS-UFRGS Carolina Silveira Braga e Eduardo Almeida Ruivo dos Santos, pela disponibilidade e auxílio na execução deste trabalho.

A Moira Ansolch de Oliveira veterinária responsável pelos mentenedores por permitir a execução deste trabalho e pela disponibilidade e apoio.

A toda equipe de Anestesiologia e Emergência da UFMG pela amizade, companheirismo e auxílio.

Sumário

RESUMO	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUÇÃO	12
2. JUSTIFICATIVA	13
3 OBJETIVOS GERAIS	14
3.1 Objetivos Específicos	14
4 REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1 Bugio – Ruivo (<i>Alouatta guariba clamitans</i>)	14
4.2 Contenção, captura, estresse	15
4.3 Contenção Química	16
4.4 Fármacos dissociativos	17
4.4.1 Cetamina	17
4.5 Benzodiazepínicos	19
4.5.1 Midazolam	19
4.6 Antagonistas benzodiazepínicos	20
4.7 Receptores adrenérgicos SNA	20
4.8 Agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos	21
4.8.1 Dexmedetomidina	22
4.9 Antagonista de receptores $\alpha 2$ adrenérgicos	24

4.10	Opioides	24
4.10.1	Butorfanol.....	25
4.10.2	Antagonistas Opióides	25
4.10.2.1	Naloxona.....	25
5	MATERIAL E MÉTODO	25
5.3	Preparo dos animais	26
5.2	Protocolo experimental	29
5.3	Análise Estatística	29
6	RESULTADOS	30
7	DISCUSSÃO	41
8	CONCLUSÃO	45
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
	ANEXO I – PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS DOS ANIMAIS ESTUDADOS	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escores utilizados para avaliar qualidade da sedação, relaxamento muscular, postura em Bugio-Ruivo (*Allouata guariba clamitans*) após a administração de dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM).

..... 28

Tabela 2. Tempos de Latência, recuperação e Tempo total de sedação (média \pm erro padrão) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em Bugio-Ruivo (*Alouatta guariba clamitans*). 30

Tabela 3. Valores médios de FC (média de quadrados mínimos \pm erro padrão), Pressão Arterial Sistólica oscilométrica (mediana \pm erro padrão), Pressão Arterial Média e Pressão Arterial Diastólica oscilométricas (média de quadrados mínimos \pm erro padrão) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam em bugio-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*). 32

Tabela 4. Valores médios de Frequência Respiratória f , Saturação periférica de oxigênio (SpO_2), Fração Expirada de CO_2 ($EtCO_2$) e Temperatura (média de quadrados mínimos \pm erro padrão) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em Bugio-Ruivo (*Alouatta guariba clamitans*).

..... 34

Tabela 5. Valores médios dos parâmetros hemogasométricos (pH, PCO_2 , PaO_2 , BE, HCO_3^- , SaO_2) (média de quadrados mínimos \pm erro padrão) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em Bugio-Ruivo (*Alouatta guariba clamitans*). 36

Tabela 6. . Lactato arterial (mediana \pm erro padrão) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em Bugio-Ruivo (*Alouatta guariba clamitans*)..... **38**

Tabela 7. Na, K, Ca, Glicose, Ht e Hb (média de quadrados mínimos \pm erro padrão) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em Bugio-Ruivo (*Alouatta guariba clamitans*). **38**

Tabela 8. Escores médios de sedação, Relaxamento muscular (RLM), reflexo palpebral e total (mediana e amplitude total) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em Bugio-Ruivo (*Alouatta guariba clamitans*)..... **40**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Variações da Frequência Cardíaca (FC, bat/min), Pressão Arterial Sistólica, Pressão Arterial Média e Pressão Arterial Diastólica oscilométricos (PASosc, PAMosc e PADosc, respectivamente) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em bugio-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*)..... **33**

Figura 2. Variações da Frequência respiratória, Saturação de Oxigênio (SpO₂), Fração Expirada de CO₂ (EtCO₂) e Temperatura, após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em bugio-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*).Error! Bookmark not defined.

Figura 3. Variações de pH, pressão parcial arterial de CO₂ (PaCO₂), saturação arterial de oxigênio (SaO₂), pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂), HCO₃⁻ e BE(ecf) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em bugio-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*). **37**

Figura 4. Variações de Lactato, Hematócrito (Ht), sódio (Na⁺), potássio (K⁺) e Glicose após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em bugio-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*). **39**

Figura 5. Variações do escore Total de sedação após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em bugio-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*). **41**

RESUMO

O bugio-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*) é uma das espécies de primatas mais encontradas no sul do país. Atualmente os centros de triagem e mantenedores de fauna se encontram em uma situação de super população em cativeiro, sendo necessárias medidas de controle populacional que não descaracterize o comportamento da espécie, como a vasectomia.

O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os parâmetros cardiorrespiratórios e hemogasométricos, além da qualidade, tempos de sedação e recuperação de dois protocolos com as seguintes doses estimadas: cetamina (10 mg.kg^{-1}) ou dexmedetomidina ($10 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$), associados ao midazolam ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) e ao butorfanol ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$) administrados pela via intramuscular (CBM e DBM, respectivamente).

Doze bugios foram selecionados aleatoriamente em dois grupos ($n = 6$ por grupo) e avaliados para os parâmetros FC, f , PAS, PAD, PAM, SpO_2 , EtCO_2 , TR e escala de sedação, a partir de 5 minutos após o período de latência até 30 minutos após a latência. Também foram coletados amostras de sangue arterial para hemogasometria e lactato nos tempos 5 e 30 minutos. E ao término avaliado o tempo total de sedação e recuperação. Foi realizado ANOVA seguida de teste t pareado (paramétricos) e teste de Mann Whitney Rank Sum Test (não paramétricos) com $p < 0,05$.

Não houve diferença entre protocolos no tempo de latência sendo DBM $7,6 \pm 1,6$ min e CBM $5,83 \pm 1,6$ min. A frequência cardíaca no grupo DBM foi significativamente menor em todos os tempos (em média 34% menor). A Frequência respiratória (f), Saturação periférica de oxigênio (SpO_2), lactato arterial, pressão arterial e temperatura, diminuíram ao longo do tempo, em ambos os grupos. Os parâmetros hemogasométricos não diferiram entre grupos ou ao longo do tempo observado. O escore total de sedação foi maior nos tempos 5, 10 e 15 minutos no grupo DBM. A recuperação no grupo dexmedetomidina foi significativamente mais rápida em relação a cetamina ($25,6 \pm 9$ min). Todos os animais apresentaram hipoxemia moderada ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg).

Conclui-se que ambos os protocolos produzem sedação e analgesia satisfatória, porém a dexmedetomidina proporciona uma sedação mais intensa com recuperação mais rápida e menor frequência cardíaca. Ambos os protocolos causaram depressão respiratória e hipoxemia moderada, por este motivo, recomenda-se suplementação de oxigênio.

Palavras chave: Agonista α_2 adrenérgico; hemogasometria; anestesia; fármacos dissociativos.

ABSTRACT

The howler monkey (*Alouatta Guariba Clamitans*) is one of the most common primates species found in the south of Brazil. Nowadays, the rescue centers and fauna maintainers are in a situation of superpopulation, therefore methods of population control that does not discharacterize the species natural behavior, like the vasectomy.

The aim of this study was to evaluate and compare cardiorespiratory and hemogasometric parameters, as well as quality of sedation, time and recovery of two protocols with the following estimated doses: ketamine (10 mg.kg⁻¹) or dexmedetomidine (10 µg.kg⁻¹) associated with midazolam 0.5 mg.kg⁻¹) and butorphanol (0.3 mg.kg⁻¹) administered intramuscularly (CBM and DBM, respectively).

Twelve howler monkeys were randomly selected in 2 groups (n = 6 per group) and evaluated for the parameters HR, RR, SAP, DAP, MAP, SpO₂, EtCO₂, RT and sedation scale, from 5 minutes after the latency period up to 30 minutes after latency. Arterial blood gas and lactate were also collected at 5 and 30 minutes. And also the duration of sedation and time to recovery. ANOVA followed by paired t-test (parametric) and Mann Whitney Rank Sum Test (non-parametric) with p <0.05 were performed.

There was no difference between protocols in the latency time being DBM 7.6 ± 1.6 min and CBM 5.83 ± 1.6 min. The heart rate in the DBM group was significantly lower at all times (on average 34% lower). RR, SpO₂, arterial lactate, blood pressure and temperature decreased over time. Hemogasometric parameters did not differ between groups or over the observed time. The total sedation score was greater at times 5, 10 and 15 minutes in the DBM group. Recovery time in the dexmedetomine group was significantly faster in relation to ketamine (25.6 ± 9 min). All animals had moderate hypoxemia (PaO₂ <70 mmHg).

It is concluded that both protocols produce satisfactory sedation and analgesia, but dexmedetomidine provides deeper sedation with faster recovery, with lower heart rate. Both protocols presented moderate hypoxemia, supplementation of oxygen is recommended when they are used.

Keywords: α₂ adrenergic agonist; hemogasometry; anesthesia; dissociative drugs.

1. INTRODUÇÃO

O primata *Alouatta guariba clamitans*, popularmente conhecido como bugio-ruivo tem sua ocorrência na região de mata atlântica a partir do Espírito Santo chegando a Argentina (Aguiar et al., 2003).

No Rio Grande do Sul essa espécie é considerada ameaçada, principalmente pela descaracterização de seu habitat e fragmentação das matas (Buss, 2001).

Devido à sua capacidade de adaptação, a espécie é facilmente encontrada em áreas periurbanas vivendo muito próximo à população, o que aumenta a ocorrência de incidentes como choques elétricos, atropelamentos e ataques por cães. Por estes motivos há um crescimento constante dessa espécie dentro de zoológicos e mantenedores de fauna (Buss, 2001; Aguiar et al., 2003).

O manejo de primatas em cativeiro pode ser muito estressante para o animal e frequentemente um risco para o seu tratador, tornando necessário estudar-se técnicas eficazes e seguras para a realização da contenção química, seja para a realização de exames, quanto para pequenos procedimentos cirúrgicos, como a vasectomia. Deve-se preconizar fármacos com latência rápida e boa margem de segurança, devido ao estresse causado pela contenção e captura; fármacos que possuam reversores têm vantagem sobre os demais em situações de emergência como depressão respiratória, hipotensão e evitam uma recuperação muito prolongada em situação de campo (Fahlman, 2008)

Os anestésicos dissociativos são os fármacos mais utilizados em protocolos de contenção química. Dentre estes destaca-se a cetamina, que produz um efeito sedativo satisfatório e seguro. Porém como desvantagens não promove relaxamento muscular, provoca salivação e permite movimentação voluntária. Um dos efeitos colaterais mais indesejáveis da cetamina é o delírio durante a recuperação, além de não possuir antagonista, o que não permite a reversão dos sintomas indesejáveis como a hiperexcitação, e de situações de emergência como hipotensão e depressão respiratória (Chagas et al., 2010; Olberg; Sincler, 2014). Para evitar este efeito indesejável usualmente associa-se a cetamina a um fármaco benzodiazepínico.

Outra opção de protocolo que pode ser utilizado é a associação de α -2 agonista, benzodiazepínico e opioide, uma associação que causa bom efeito sedativo, miorelaxamento e com a grande vantagem de possuírem antagonistas específicos, de forma que em situação de

campo os efeitos sedativos, ataxia podem ser antagonizados e o animal solto colocando em menor risco de se acidentarem ou virarem presa (Willians et al., 2003).

O fármaco agonista α_2 adrenérgico mais utilizado em estudos com primatas é a dexmedetomidina, a qual consiste em um composto de dois enantiômeros: a dexmedetomidina e levomedetomidina. A dexmedetomidina mostrou ser duas vezes mais potente devido à ausência da levomedetomidina. Portanto, a dexmedetomidina é um agonista de receptores α_2 adrenérgicos altamente seletivo, e mais moderno no mercado nacional. Existem poucos estudos com a utilização deste medicamento em primatas. Estudos com dexmedetomidina em humanos revelaram que este fármaco não produz depressão respiratória, tem propriedades sedativas e efeito poupador de opioides (Afonso, Reis, 2012). A sua utilização demonstrou reduzir o consumo de oxigênio perioperatório em humanos, uma vez que diminui a resposta simpática e por consequência melhora a estabilidade hemodinâmica perioperatória (Selmi et al., 2004; Gerlach; Joseph, 2007; Keating, 2015). Possui como vantagem ter o antagonista capaz de reverter os efeitos sedativos e cardiorrespiratórios de forma dose-dependente, o atipamezole (Scheinin; Schwinn, 1998).

Os benzodiazepínicos têm como principais efeitos em primatas a sedação, miorelaxamento, ação anticonvulsivante, ansiolítica e provocam amnésia. O midazolam é um benzodiazepínico solúvel em água, altamente lipossolúvel in vivo, com início de ação rápida, mais potente que o diazepam além de poder ser aplicado pela via intramuscular (Reves et al., 1985; Olberg; Sincler, 2014). O antagonista benzodiazepínico tem afinidade pelo receptor GABA_A, porém nenhuma ou pouca atividade intrínseca, bloqueando os efeitos agonistas. O único antagonista disponível no mercado mundial é o flumazenil (Whittem et al., 2015).

Fármacos opioides são analgésicos potentes e devem ser utilizados com cautela em primatas devido à depressão respiratória. O butorfanol é um opioide agonista de receptores kappa e antagonista de receptores mu que causa depressão respiratória significativa em primatas (Horne, 2001; Olberg; Sincler, 2014). A naloxona é um antagonista opioide puro, utilizado para reverter os efeitos adversos dos fármacos opiáceos (Górniak, 2002).

2. JUSTIFICATIVA

Em virtude do crescimento da população de bugios-ruivos em cativeiro faz-se necessário a elaboração e o estudo de protocolos sedativos seguros para realização de exames e procedimentos cirúrgicos que possam ser aplicados na rotina dos mantenedores e zoológicos.

3 OBJETIVOS GERAIS

Comparar os efeitos sedativos, cardiorrespiratórios e hemogasométricos da associação dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) como protocolos de contenção química em Bugio-Ruivo (*Alouatta guariba clamitans*) submetidos a vasectomia.

3.1 Objetivos Específicos

Avaliar e comparar os tempos de latência, duração e recuperação além da qualidade de sedação em 12 bugios-ruivos sedados com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM).

Avaliar e comparar os efeitos cardiorrespiratórios até 30 minutos após a latência em ambos os protocolos acima empregados.

Avaliar e comparar os efeitos hemogasométricos e valores de lactato arteriais após 5 e 30 minutos da latência em 12 bugios-ruivos sedados com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM).

Avaliar a analgesia verificando se ambos os protocolos permitiriam a realização do procedimento cirúrgico vasectomia.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Bugio – Ruivo (*Alouatta guariba clamitans*)

O Rio Grande do Sul possui uma rica biodiversidade, com 35% dos mamíferos brasileiros (141 espécies) registrados no estado. A maior parte destas espécies ocorre em região de mata atlântica (Printes et al., 2001).

Os primatas neotropicais do gênero *Alouatta* são os mais amplamente distribuídos. O Bugio - Ruivo (*Alouatta guariba clamitans*) possui ocorrência nos estados do Espírito Santo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (Mendes et al. 2008). Porém apresenta sua distribuição limitada ao sul pela bacia do rio Camaquã e oeste a província de Misiones na Argentina (Crespo, 1954; Rylands et al., 1988; Di Bitetti et al., 1994; Printes et al., 2001). É um primata característico do Novo Mundo; dentro desta

classificação se enquadram na família dos Atelídeos por possuir a cauda preênsil e modo de vida arborícola (Pough et al., 2008). Ele vive em grupos no alto das árvores e seu peso médio varia entre 5 e 7kg na fase adulta (Hirano, 2005). Possui dicromatismo sexual: os machos adultos apresentam coloração castanha avermelhada e as fêmeas padrão castanho escuro.

Devido a expansão urbana, a fragmentação da Mata Atlântica e a fácil adaptação do bugio a ambientes periurbanos, diversos acidentes como atropelamentos, ataques por cães e choques elétricos tornaram-se comuns nos últimos anos (Silva et al., 1996). Além disso, o gênero *Alouatta* é extremamente sensível à febre amarela, tendo um surto entre 2008 a 2009 vitimado mais de 1400 animais no estado do Rio Grande do Sul, com mortalidade registrada nos estados do Paraná e São Paulo (Freitas, 2011). Considerando que é improvável que uma pessoa que tenha matado bugios tenha acionado as autoridades da área de saúde e relatado o óbito (devido à ilegalidade da ação; Lei de Proteção a Fauna nº 5.197 de 1967 e Lei de Crimes Ambientais nº 9.605 de 1998), acredita-se que o número de macacos mortos durante essa epizootia tenha sido muito maior (Bicca-Marques; Freitas, 2010). A redução populacional decorrente destes surtos epizooticos, aliada ao efeito do alto grau de fragmentação do habitat, permitem suspeitar que o táxon sofrerá um declínio populacional de, pelo menos, 30% nas três gerações seguintes ao surto de 2008. Atualmente a espécie é classificada como vulnerável no Brasil (Bicca-Marques et al., 2014).

4.2 Contenção, captura, estresse

Para a realização de pequenos procedimentos e até mesmo exames clínicos e laboratoriais em primatas não humanos é necessária a contenção física e química. A contenção física é sempre um risco tanto para o tratador quanto para o animal, devido ao risco de mordedura, fuga, pico de estresse; portanto o procedimento deve ser realizado por uma equipe especializada com equipamento de proteção específico, sendo estes: rede de captura e luvas de couro (Horne, 2001).

Captura e transporte estão entre as principais causas de estresse em animais silvestres. Define-se como agente estressante qualquer alteração na homeostase do animal, seja ela interna ou externa. As reações de “luta ou fuga” são mediadas pelo sistema nervoso autônomo e pelo eixo hipotálamo –hipófise – adrenal (Spraker, 1993). Durante situações de estresse, há liberação de catecolaminas e glicocorticoides. A liberação aguda de adrenalina e noradrenalina promoverá taquicardia, taquipnéia, hiperglicemia e hipertensão, além de estimular os receptores β -

adrenérgicos aumentando o influxo de cálcio nas células do miocárdio, resultando no aumento da força de contração e da frequência cardíaca, com o aumento da contratilidade, da condutividade e da excitação (Adameova et al., 2009). A resposta neuroendócrina induzida pelo estresse provoca alterações hemodinâmicas imediatas, que resultam em hiperviscosidade, hemoconcentração e aumento do estresse de cisalhamento. Este aumento na tensão de cisalhamento tem um papel fundamental na iniciação da cascata de coagulação via ativação endotelial. Além disso, os mediadores da reação ao estresse (neurotransmissores e hormônios) podem afetar diretamente as plaquetas e a cascata da coagulação, gerando, desta forma, estado de hipercoagulabilidade, com potencial formador de trombos (Bentur et al., 2018).

No momento da captura de animais selvagens, ocorre um pico de estresse devido a fuga, luta do animal contra a imobilização. Este evento pode alterar a homeostase e a fisiologia. A excessiva atividade muscular e excitação resulta em aumento do lactato e temperatura corporal do animal, reduzindo seu pH sanguíneo e gerando quadro de acidose metabólica (Fahlman, 2008).

4.3 Contenção Química

Em animais selvagens a contenção química é uma necessidade frequente, por facilitar o manejo e exame clínico do animal, além de proporcionar maior segurança para a equipe e reduzir o estresse. Dentre as vantagens que os agentes anestésicos promovem estão: perda dos reflexos medulares, redução da atividade muscular, além da redução da agressividade, ponto fundamental tratando-se de animais silvestres (Spinosa et al., 2011). Para realização deste tipo de contenção é necessária a presença de profissional qualificado, com adequado conhecimento dos fármacos e das particularidades anatomo-fisiológicas da espécie a ser contida.

A via preconizada para administração dos fármacos para contenção química é a intramuscular, podendo ser aplicada durante a contenção física ou por meio de métodos a distância, como zarabatas, bastões aplicadores ou armas projetoras de dardos (Calle; Joslin, 2012).

Em primatas de tamanho médio (4 - 10kg), como o bugio-ruivo, realiza-se inicialmente a contenção física e após aplica-se o fármaco pela via intramuscular (Sury, 2014).

Alguns dos principais fármacos utilizados em primatas não-humanos são os anestésicos dissociativos associados com um benzodiazepínico e os agonistas α_2 adrenérgicos, estes fármacos são preconizados por possuírem latência rápida e boa margem de segurança. Os

opióides também são empregados como parte integrante do protocolo anestésico, para analgesia ou potencializar o efeito sedativo/tranquilizante do protocolo. O butorfanol é um dos opióides mais utilizados em primatas, sendo agonista de receptor kappa e antagonista de receptor μ (Fahlman, 2008; Sury, 2014).

4.4 Fármacos dissociativos

Os fármacos dissociativos são amplamente utilizados na medicina de animais selvagens (Diniz, 1996).

A anestesia dissociativa é induzida por interrupção do fluxo de informação para o córtex sensitivo, deprimindo alguns centros cerebrais. A dissociação ocorre por bloqueio do tálamo cortical e sistema límbico. Causam intensa sensação de dissociação do meio, perda sensorial marcante e analgesia, assim como amnésia e paralisia do movimento, sem perda de consciência (Poce; Fukushima, 2017; Berry, 2015; Olberg; Sinclair, 2014).

Existem dois fármacos dissociativos derivados de feniciclidina mais utilizados em animais selvagens: a tiletamina e a cetamina. A tiletamina possui somente apresentação comercial associada ao benzodiazepínico zolazepam. Já a cetamina vem de forma isolada, mas geralmente é empregada associada a benzodiazepínicos ou agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos (Sury, 2014).

4.4.1 Cetamina

A cetamina, um derivado da feniciclidina, tem sido o fármaco de escolha para contenção química em primatas não humanos devido à possibilidade de aplicação intramuscular, boa margem de segurança, efeito rápido e curta duração (dose dependente). Estes três últimos decorrem, principalmente, pela redistribuição rápida do sistema nervoso central (SNC) e eficiente metabolização pelo fígado (Lugo-Roman et al., 2010). A cetamina se apresenta como 2-(4-clorofenil)-2-metilaminociclo-hexanona, é solúvel em água e lípidos, permite a utilização das vias intramuscular, intravenosa, oral, nasal e retal. É 10 vezes mais lipossolúvel que o tiopental e atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica (Bergman, 1999).

A cetamina bloqueia de forma não competitiva os receptores N-metil-Daspartato (NMDA), que são receptores de membrana permeável ao cálcio, impedindo a ligação do

glutamato, o que ocasiona depressão talamocortical, límbica e reticular. Possui também ação em receptores opioides μ , δ e κ ; bloqueia receptores muscarínicos, potencializando os efeitos do ácido gama-amino-butírico (GABA) e bloqueia o processo de transporte neuronal de serotonina, dopamina e noradrenalina, potencializando os efeitos destas catecolaminas, causando delírio e broncodilatação (Valadão, 2009; Whitem et al., 2015). São observados aumento da salivação e secreção traqueobronquial devido aos efeitos antimuscarínicos e simpatomiméticos, estimula o centro cortical que tem entrada aferente para o centro salivar superior (Lundy et al., 1974).

Quando administrada, a cetamina aumenta frequência cardíaca, débito cardíaco e pressão sistólica do ventrículo esquerdo. Ao contrário de outros anestésicos a cetamina aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão intracraniana (Berry, 2015).

Seu metabolismo é realizado por meio da dimetilação pelas enzimas hepáticas microsossomais, produzindo o metabólito ativo norquetamina. Eventualmente a norquetamina é hidroxilada e conjugada em uma forma hidrossolúvel e inativa, sendo excretada pelo rim. No gato, a norquetamina é biotransformada pelo fígado e excretada inalterada na urina (Berry, 2015). A coadministração de fármacos também biotransformados pelo fígado, como os benzodiazepínicos, pode estender a meia vida da cetamina por competição com as enzimas hepáticas, prolongando o tempo de recuperação em 30% (Valadão, 2009).

A recuperação anestésica pode ser conturbada, havendo episódios de delírios, hipersensibilidade, ataxia e agressividade. Estes efeitos podem ser minimizados associando-se, antagonistas dos receptores muscarínicos (atropina e escopolamina), agonistas dos receptores GABA (benzodiazepínicos e barbitúricos) e agonistas dos receptores α_2 adrenérgicos (xilazina e dexmedetomidina). A administração de benzodiazepínicos demonstrou-se mais eficaz na prevenção de sintomas indesejados, como ataxia e hiperexcitação, tendo efeitos ansiolíticos, relaxamento muscular e depressão do SNC, sendo a associação de cetamina e midazolam mais eficaz que cetamina e diazepam, por prolongar menos a recuperação (Ponce; Fukushima, 2017; Bergman, 1999; Cartwright, Pingel, 1984). Quando associada com um depressor do SNC, a cetamina pode resultar em depressão respiratória e com padrão respiratório apneustico, caracterizado por tempo de inspiração prolongado e expiração curta. A associação deste agente dissociativo com midazolam em anestesia pediátrica pode causar hipoxemia significativa (Bergman, 1999; Berry, 2015; Roelofse et al., 1997; Zsigmond et al., 1976).

4.5 Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos são fármacos com muitas possibilidades de uso terapêutico, pelos seus efeitos ansiolíticos, anticonvulsivantes, hipnóticos e relaxantes musculares, porém provocam amnésia e alterações psicomotoras. Alteram minimamente a frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade. Todavia, podem causar leve depressão respiratória, principalmente quando associados a outras drogas, como anestésicos dissociativos e agonistas α_2 adrenérgicos (Rankin, 2015).

São fármacos altamente lipossolúveis e rapidamente absorvidos, atravessando a barreira hematoencefálica com facilidade (Rankin, 2015).

A interação dos benzodiazepínicos nos receptores GABA promove aumento da frequência da abertura dos canais de cloro, sendo chamados de moduladores alostéricos positivos. Estes receptores estão em maior concentração no córtex e estruturas límbicas. (Cortopassi; Fantoni, 2010; Reves et al., 1985) A biotransformação ocorre a nível hepático, por reações oxidativas por meio de isoenzimas pertencentes ao sistema do citocromo P450. São eliminados na urina em forma de metabólitos conjugados com o ácido glicurônico (Cortopassi, Fantoni, 2010; Silva, 2013).

4.5.1 Midazolam

O midazolam é um derivado imidazobenzodiazepínico muito utilizado na anestesia de animais selvagens por ser hidrossolúvel, podendo ser administrado pela via intramuscular. Foi sintetizado em 1975, sendo inicialmente empregado como agente hipnótico. Posteriormente, passou a ser utilizado como integrante da medicação pré-anestésica e para procedimentos curtos, como endoscopias e broncoscopias (Cogo et al, 2006; Olberg; Sinclair, 2014).

O midazolam comercialmente é tamponado para o pH de 3,5 que permite ao anel imidazólico permanecer aberto e manter a hidrossolubilidade. Após a injeção parenteral, o anel imidazólico fecha-se, permitindo que o midazolam torne-se altamente lipossolúvel, resultando no rápido início de seus efeitos centrais (Zomorodi et al., 1998; Nascimento, 2007). Possui meia vida de distribuição ($t_{1/2}$) de 5 a 10 minutos e de eliminação ($t_{1/2}$) de 1,5 a 3,5 horas (Zoromodi et al., 1998).

As principais vantagens do midazolam em relação aos demais benzodiazepínicos são sua meia vida curta, hidrossolubilidade, e maior potência hipnótica; com potência de duas a três vezes maior que o diazepam (Manica, 2018).

4.6 Antagonistas benzodiazepínicos

O antagonista dos benzodiazepínicos tem afinidade pelo receptor GABA_A porém nenhuma ou pouca atividade intrínseca, bloqueando os efeitos agonistas. O único antagonista disponível no mercado mundial é o flumazenil (Rankin, 2015).

Seu nome químico é etil-8-flúor-5,6 di-hidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazolo-(1,5- α) benzodiazepínico-3-carboxilato (Spinosa, 2011). O flumazenil, após administração intravenosa, reverte o efeito sedativo dos benzodiazepínicos em 2 a 4 min, com período de ação de 30 minutos até 2 horas (Anderson, 1988). A dose preconizada em caninos é de 0,02 a 0,1 mg.kg⁻¹, IV. É metabolizado pelo fígado e excretado pelos rins, tem meia vida 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%) (Hess, 1991; Spinosa, 2011; Anderson, 1988).

4.7 Receptores adrenérgicos SNA

O sistema nervoso autônomo (SNA) também chamado de vegetativo ou involuntário é formado por centros de controle localizados no sistema nervoso central, gânglios, plexos nervosos e fibras aferentes e eferentes. É responsável por modular e controlar funções de diversos sistemas viscerais como cardiocirculatório, respiratório, digestivo, genitourinário, entre outros; exercendo papel central na manutenção do equilíbrio homeostático (Spinosa, 2011)

O SNA possui duas subdivisões que são o sistema nervoso simpático localizado na região toracolombar da medula espinhal e o parassimpático localizado no tronco encefálico e porção craniosacral (S2,S3 e S4) da medula espinhal. Os órgãos viscerais são inervados por uma cadeia de dois neurônios: neurônio pré-ganglionar e neurônio pós-ganglionar. Na maioria dos casos, um mesmo órgão visceral possui inervação simpática e parassimpática, podendo exercer funções antagônicas fisiológicas ou atuar de maneira complementar (Spinosa, 2011; Nishida, 2007).

A fibra parassimpática pré-ganglionar se origina do mesencéfalo, bulbo e porção sacral da medula espinhal e liberam acetilcolina. As fibras de origem cranial estão presentes nos nervos cranianos oculomotor (III), facial (VII), glossofaríngeo (IX), vago (X) e espinhal (XI). Ao contrario do que ocorre no sistema nervoso autônomo simpático, no parassimpático a

sinapse ganglionar ocorre muito próxima ou até mesmo no próprio órgão efector. A fibra pós-ganglionar também libera acetilcolina (Spinosa, 2011).

A fibra simpática pré-ganglionar libera o neurotransmissor acetilcolina e faz sinapse com um grande número de neurônios pós-ganglionares, localizados longe dos órgãos e estruturas efectoras, porém próximos do neuroeixo. A fibra pós-ganglionar tem como principal neurotransmissor a noradrenalina. A medula da adrenal libera acetilcolina e que promove a liberação de adrenalina (Hilbig; Canti, 2012). Os neurônios pós-ganglionares simpáticos são adrenérgicos e os órgãos efetores têm um ou mais receptores, que podem ser: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 (Nishida, 2007).

Agonistas adrenérgicos são agentes que facilitam ou mimetizam a ativação do sistema nervoso autônomo simpático (Spinosa, 2011).

4.8 Agonistas α_2 adrenérgicos

Os agonistas α_2 adrenérgicos promovem sedação, analgesia e relaxamento muscular. Os fármacos mais comumente utilizados, em medicina veterinária são: xilazina, detomidina, romifidina, medetomidina e dexmedetomidina (Serpa, 2011).

A clonidina foi o primeiro α_2 agonista a ser sintetizado em 1960. Em 1966 começou a ser utilizado como droga anti-hipertensiva, e posteriormente começou a ser empregada para tratamento de abstinência de álcool e drogas, medicação secundária na isquemia miocárdica e anestesia intratecal (Afonso; Reis, 2012).

Os receptores α_2 adrenérgicos (adrenoreceptores) são receptores transmembrana composto de proteínas G excitáveis, que se ligam seletivamente a mediadores endógenos ou moléculas exógenas. Possui quatro isoreceptores: α_2 , α_{2b} , α_{2c} , α_{2d} . As características das respostas adrenérgicas são atribuídas às propriedades estruturais dos receptores, especialmente na maneira como eles promovem seus contatos com os nucleotídeos de guanina (proteína G). Os receptores quando ativados por um agonista inibem a enzima adenilato ciclase, diminuindo o AMPcíclico (AMPC) intracelular, resultando em atenuação da ativação de proteínas alvo reguladoras, impedindo fosforilação e alterando a resposta biológica celular (Afonso; Reis, 2012; Bagatini et al, 2002). A inibição de liberação de norepinefrina é igualmente afetada por todos os três receptores α_2 . Agonistas dos receptores α_{2a} estão localizados no córtex e tronco cerebral e são a primeira fonte de analgesia supraespinhal e sedação, além de bradicardia e hipotensão. Agonistas do receptor α_{2b} estão localizados na medula espinhal e endotélio

vascular e promovem analgesia espinal e vasoconstrição periférica. Agonistas do receptor α_2c também estão localizados na medula espinal e modulam o processamento da cognição sensorial, estado mental, atividade motora e possivelmente termorregulação. Enquanto agonistas do receptor α_2d parecem ter localização e função similar a α_2a (Afonso; Reis, 2012; Rankin, 2015).

Os receptores α_2 adrenérgicos localizados no *locus ceruleus* e na porção rostroventral da medula causam sedação por meio da diminuição da frequência de descarga no córtex. O *locus ceruleus* também é o local de origem da estrutura adrenérgica meduloespinal descendente, que é conhecida como o mecanismo-chave na regulação da neurotransmissão nociceptiva (Bagatini, 2002).

A estimulação dos α_2 -adrenorreceptores, no endotélio vascular, provoca vasoconstrição transitória. Observa-se bradicardia, um reflexo barorreceptor devido ao aumento da resistência vascular sistêmica, explicado pela ativação dos adrenorreceptores pré-sinápticos nas terminações nervosas periféricas, inibindo a exocitose de noradrenalina e redução da norepinefrina resultando em redução da despolarização do nodo sino atrial (Barbosa, 2007; Rankin, 2015; Afonso; Reis, 2012).

No sistema urinário ocorrem alterações de pH, osmolaridade e concentração na urina, assim como alterações nas concentrações de cloro e fósforo (Talukder; Hikasa, 2009). A motilidade gastrointestinal geralmente diminui e o tempo de esvaziamento gástrico aumenta (Adams et al., 2015).

Os α_2 -agonistas causam depressão respiratória praticamente nula em humanos, se os compararmos aos opioides. Estudos experimentais demonstraram a incidência de 6% de hipóxia em pacientes sedados com dexmedetomidina. Padrão respiratório irregular foi observado em humanos com doses de 1 ou 2 μ /kg de dexmedetomidina, provavelmente devido à sedação profunda e conformação anatômica (Gertler et al., 2001). Porém, a utilização do agonista α_2 adrenérgico associado com outros sedativos pode causar depressão respiratória e hipoxemia (Bagatini, 2002).

4.8.1 Dexmedetomidina

O cloridrato de dexmedetomidina é uma solução estéril, apirogênica, disponível para infusão intravenosa após diluição, conhecido por ser o monoclóridrato de (+)-4-(5)- [1-(2,3-dimetilfenil) etil]- 1H - imidazol, com peso molecular de 236,7g/mol. É um dextro enantiômero

farmacologicamente ativo da medetomidina. Comparativamente à clonidina, a dexmedetomidina é 8 vezes mais seletiva para receptores α_2 , tendo relevância quando as ações sobre os receptores α_1 se opõem àquelas sobre os receptores α_2 , como na produção de analgesia pelo *locus ceruleus*. A dexmedetomidina é considerada principalmente um agonista da imidazolina, aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos em 1999 para utilização em seres humanos em procedimentos de sedação e analgesia (Afonso; Reis, 2012; Hatschbach et al., 2005).

Quando administrada em dose hipnótica a animais de laboratório, a dexmedetomidina inibiu a liberação de noradrenalina no *locus ceruleus*. Nestes animais ocorreu ausência de controle da inibição sobre o núcleo pré-óptico ventrolateral (VLPO) resultando na liberação de GABA e galanina, que inibiu ainda mais o *locus ceruleus* e núcleo tuberomandibular (NTM). Essa resposta inibitória também causa diminuição na liberação de histamina, que resulta em resposta hipnótica, semelhante ao sono normal (Alves et al., 2000).

A dexmedetomidina produz sedação e analgesia em cães. O pico de sedação em cães após uma dose de 20 ou 40 mcg/kg pela via intravenosa foi alcançado após 10 minutos e pico de analgesia após 20 minutos. Foi observada sedação moderada após 40 minutos e vários cães permaneceram em decúbito aos 90 minutos (Rankin, 2015).

Em humanos, a taxa média de ligação às proteínas plasmáticas é de 93,7%, tendo uma fase de distribuição rápida. Sua fase estável de volume de distribuição é 118 L e sua meia-vida de distribuição ($t_{1/2\alpha}$) é de 6 minutos, uma meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) entre duas e duas horas e meia e depuração $39 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ em adultos nos limites de dose sugeridos pelo fabricante de $0.2\text{-}0.7 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. É metabolizada no fígado por meio da conjugação de glicurônico e biotransformada pelo sistema de enzimas citocromo P450. Os metabólitos são eliminados em até 95% na urina e 4% nas fezes (Afonso, Reis, 2012). Cunningham et al. 1999, observaram aumento importante na meia vida de eliminação (7,5 horas) e diminuição na depuração da dexmedetomidina em pacientes com insuficiência hepática.

Dyck et al. (1993) compararam os efeitos hemodinâmicos entre a aplicação da dexmedetomidina por via intravenosa e intramuscular em humanos adultos. O fármaco apresentou perfil farmacocinético muito semelhante ao fentanil, com grande distribuição tecidual e depuração hepática. Quando utilizada a via intramuscular, apresentou biodisponibilidade de 70% a 80% e o pico de concentração plasmática ocorreu em cerca de 15 minutos.

A dexmedetomidina também pode proporcionar antinocicepção por meio de mecanismos não espinhais. Os mecanismos sugeridos são ativação dos receptores α -2a, inibição da condução dos sinais nervosos pelas fibras C e A δ e liberação local de encefalina (Al-Metwalli et al., 2008; Afonso; Reis, 2012).

4.9 Antagonista de receptores α 2 adrenérgicos

A capacidade de reverter os efeitos cardiovasculares, sedativos e analgésicos dos α 2 agonistas, são os principais motivos para o uso dos antagonistas dos receptores α 2 adrenérgicos. Existem três fármacos disponíveis no mercado atualmente: ioimbina, tolazolina e atipamezole (Rankin, 2015).

O atipamezole [4-(2-etil-2,3-diidro-1H-inden-2-yl)-1H-imidazole hidrocloreídrico] é um potente e seletivo antagonista α 2-adrenérgico aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), em 6 de agosto de 1996. Promove reversão dos efeitos sedativos e ação simpatomolítica de maneira dose dependente; e possui meia vida de eliminação de 2 horas (KAMIBAYASHI, MAZE, 2000; Scheinin; Schwinn, 1998; Andrade, 2004). Demonstrou ser um antagonista α -2 adrenérgico mais potente e seletivo do que a ioimbina, além de não apresentar interação importante em outros tipos de receptores (Virtanen et al., 1989).

4.10 Opióides

Os opióides são a principal classe farmacológica utilizada no tratamento da dor aguda. Imitando a ação dos opióides endógenos e se ligando aos seus receptores ocorre a modulação da dor. Os opióides utilizam a inibição da proteína G do AMPc para ter seu efeito analgésico, o que leva em um aumento na condução de K^+ e inibição dos canais de voltagem Ca^{2+} dependentes, resultando na diminuição da neurotransmissão do estímulo doloroso. Também ocorre a inibição do neurotransmissor excitatório substância P, pela ativação dos receptores opióides periféricos (Kukanich, Wiese, 2015).

Existem três tipos de receptores opióides encontrados na medula espinhal, encéfalo e neurônios sensitivos periféricos, são eles: μ , κ e δ . Os receptores μ , regulam funções como a nocicepção, o ciclo respiratório e o trânsito intestinal, κ nocicepção, termorregulação, controle de diurese e secreção neuroendócrina, δ são responsáveis primariamente pela analgesia, mas também por modular funções cognitivas e de dependência física (Martins et al., 2012).

4.10.1 Butorfanol

O butorfanol é agonista parcial dos receptores μ e κ , sendo que em primatas tem efeitos predominantemente μ . Tem grande efeito sedativo, provavelmente mediado pelos receptores κ (Vivian et al, 1999). Em primatas demonstrou causar depressão respiratória significativa, além de efeitos antinociceptivos. Em estudos com macaco Rhesus a ventilação por minuto ($f \cdot$ volume minuto⁻¹) diminuiu 60-75% em doses de 0,1 a 0,3 mg.kg⁻¹ (Butelman et al., 1994; Vivian et al., 1999).

4.10.2 Antagonistas Opióides

4.10.2.1 Naloxona

A naloxona é um antagonista opioide puro, podendo ser utilizado para reverter os efeitos adversos dos fármacos opiáceos. A reversão ocorre dentro de 1 a 3 min pela via intravenosa. A naloxona liga-se firmemente a todos os receptores opioides, particularmente ao receptor μ , sem produzir analgesia e desloca competitivamente a substância agonista (Górniak, 2002). Apresenta uma meia vida curta, podendo ser necessária nova aplicação algumas horas depois, dependendo da substância agonista utilizada. Alguns estudos relataram renarcotização usando naloxona como antagonista do carfentanil (Caulkett, 1994).

A naloxona não altera o diâmetro pupilar, não produz sedação e não causa alterações fisiológicas e comportamentais significativas (Foldes et al, 1969).

Em humanos, após administração intravenosa é metabolizada rapidamente pelo fígado, com meia vida de aproximadamente 60 minutos e aproximadamente 60-65% é excretada pelo rim como metabólito conjugado (Rzasa-Lynn; Galinkin, 2018).

5 MATERIAL E MÉTODO

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Minas Gerais sob o protocolo n° 349/2017 e aprovado pelo SISBIO sob o número 60731-1. O estudo foi realizado nos mantenedores de Fauna Rincão do Araticum (Viamão –RS) e Arca de Noé (Morro Reuter –RS).

Foram utilizados doze bugios ruivos adultos, machos, hípidos pesando $4,6 \pm 1,5$ kg. Os animais foram considerados hípidos após avaliação clínica e coleta de hemograma e perfil bioquímico prévio ao estudo.

5.3 Preparo dos animais

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=6). A captura e contenção física foi realizada com a utilização de rede de captura e luvas de couro dentro do recinto. O peso dos animais foi estimado e procedeu-se à administração dos fármacos por via intramuscular, na região do quadríceps femoral como o auxílio de seringa de 3 mL¹ e agulha hipodérmica descartável de calibre 25x0,7 mm².

Após a aplicação dos fármacos pré-anestésicos foi iniciada 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, apresentando pouca ou nenhuma reação a estímulos externos, sem resistência ao ser colocado em decúbito, foi possível a sua manipulação para pesagem com o auxílio de mini balança digital de alta precisão com gancho de aço inoxidável³, além de cronometrados também período de sedação e tempo de recuperação.

Após a pesagem, os animais foram posicionados em decúbito dorsal em mesa de avaliação. A preparação do animal era composta pela cateterização da veia cefálica no membro torácico esquerdo e da artéria femoral no membro pélvico esquerdo, com cateter 20G e 22G⁴, respectivamente, respeitando técnicas de antisepsia. Animal foi mantido com fluido (Ringer Lactato) de manutenção na dose de 5 mL/Kg/h. O acesso arterial foi utilizado para coletar 1,0 mL de sangue para avaliação hemogasométrica (pH, HCO₃⁻(std), déficit de bases BE(ecf), PaCO₂, SaO₂ PaO₂, sódio, potássio, cloro, glicose, Hb, Ht)⁵ e 0,5 mL para mensuração do lactato sérico⁶ por dispositivos portáteis. A faixa de medida do lactato no aparelho utilizado era

¹ Seringa descartável BD Integra® de 3mL – São Paulo,SP

² Agulha hipodérmica descartável BD Integra® 25X0,7 mm – São Paulo,SP

³ Balança digital Weiheng®- Zhejiang, China .

⁴ Cateter Angiocath BD® 20G e 22G – Franklin Lakes, NJ, EUA

⁵ ISTAT®, Abbot Laboratories - Chicago, IL, EUA

⁶ Accutrend Plus®-Basel, Suíça

de 0,8 a 22 mmol/L, caso as medidas fossem HIGH (>22) ou LOW (<0,8) foram estabelecidos os valores 22,1 para HIGH e 0,7 para LOW.

Os eletrodos tipo prensil do eletrocardiograma foram posicionados para obtenção da frequência cardíaca (FC, em bat/min) e avaliação do ritmo cardíaco. Foi colocado um tubo nasal (confeccionado a partir de uma sonda uretral número 6) na narina esquerda e conectado ao capnógrafo para obtenção da frequência respiratória (*f*, em resp/min) e fração expirada de dióxido de carbono (EtCO₂, em mmHg). A aferição da oximetria (SpO₂, em %) foi realizada com o sensor do oxímetro de pulso posicionado na mucosa labial. O manguito neonatal número 3 foi posicionado acima do carpo no membro torácico direito para a avaliação da pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD, respectivamente) pelo método oscilométrico, sendo realizada a média aritmética de 3 medidas consecutivas. Todos conectados ao monitor multiparamétrico⁷. A temperatura retal foi aferida com auxílio de termômetro digital clínico⁸.

Ato contínuo, foi realizado bloqueio infiltrativo apenas no local da incisão cirúrgica com 1 mg.kg⁻¹ de bupivacaína⁹ e 2 mg.kg⁻¹ de lidocaína¹⁰, administrados em uma mesma seringa

As avaliações da sedação, relaxamento muscular e postura foram realizadas por um avaliador que desconhecia o protocolo empregado, atribuindo-se escores para qualidade da sedação, grau de relaxamento muscular, escores de postura, conforme descrito na Tabela 1. O grau de analgesia foi avaliado por meio do procedimento cirúrgico de vasectomia, realizado sempre pelo mesmo cirurgião, se era possível ou não a sua realização. Ao término do procedimento os animais foram medicados com meloxicam 0,1 mg.kg⁻¹, IM.

⁷ Litewindow LW8 – Digicare – Rio de Janeiro, RJ

⁸ Geratherm rapid@ - Geschwenda, Alemanha

⁹ NEOCAINA 0,5% - Cristalia – Itapira, SP

¹⁰ XILESTESYN 2% - Cristalia – Itapira, SP

Tabela 1. Escores utilizados para avaliar qualidade da sedação, relaxamento muscular, postura em Bugio-Ruivo (*Allouata guariba clamitans*) após a administração de dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM).

ESCORE	
Sedação	
0	Normal- sem sedação
1	sedação Leve (decúbito esternal com resposta a estímulo)
2	sedação Moderada (animal em decúbito lateral com pouca resposta a estímulo)
3	sedação Profunda (animal em decúbito lateral, olhos semicerrados, sem resposta a estímulos)
Relaxamento muscular	
0	Normal- tônus de mandíbula e membros normais
1	Leve- leve relaxamento do tônus de mandíbula e membros
2	Moderado
3	Profundo
Postura	
0	Normal
1	Ataxia ou sentado
2	Decúbito esternal
3	Decúbito lateral
Resistência quando colocado em decúbito dorsal	
0	Resistente/Atitude normal
1	Moderada resistência
2	Resistência leve
3	Sem resistência
Tônus mandibular	
0	Normal
1	Sem resistência para abrir a boca
Reflexo palpebral	
0	Normal
1	Reduzido
2	Ausente
Total	
0-15	

*Selmi et al. (2002)

Após o término do período experimental os animais foram transferidos para caixas de transporte adequadas para primatas, sendo posicionados em decúbito lateral direito em local sombreado. Foi cronometrado o tempo de recuperação, considerado a partir do término das avaliações até o início da movimentação voluntária.

5.2 Protocolo experimental

Após devida contenção física, os animais foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos experimentais: dexmedetomidina¹¹ (10µg.kg⁻¹, IM), butorfanol¹² (0,3 mg.kg⁻¹, IM) e midazolam¹³ (0,5 mg.kg⁻¹, IM) (DBM) ou cetamina¹⁴ (10 mg.kg⁻¹, IM), butorfanol (0,3 mg.kg⁻¹, IM) e midazolam (0,5 mg.kg⁻¹, IM) (CBM), administrados em conjunto na mesma seringa. As doses foram definidas após a realização de projeto piloto. Se necessária suplementação (apresentando intensa movimentação ou não permitindo o posicionamento) era realizado repique de 1/4 da dose inicial de cetamina ou dexmedetomidina.

Após devida contenção química, os animais foram posicionados em decúbito dorsal em mesa apropriada e avaliados após 5 minutos (M5) e em intervalos de 5 minutos (M10, M15, M20 e M25, M30). Foram avaliados em todos os momentos os parâmetros cardiorrespiratórios, temperatura retal, escores de sedação, relaxamento muscular e postura; enquanto os parâmetros hemogasométricos e lactato foram avaliados em M5 e M30. Ao término da etapa experimental, foram avaliados a duração da sedação e a duração do tempo de recuperação.

5.3 Análise Estatística

Para os estudos das características (FC, *f*, Pressão arterial, temperatura, SpO₂, parâmetros hemogasométricos e eletrólitos) foi ajustado um modelo linear generalizado fixo com efeitos de protocolo, tempo e interação tempo x protocolo considerando as medidas repetidas no tempo em um mesmo animal. A partir da avaliação dos resíduos desse modelo procedeu-se a escolha da metodologia de avaliação final. Para as características FC, *f*, SpO₂, EtCO₂, TEMP, pH, PaO₂, PCO₂, BE, HCO₃⁻, SaO₂, Na⁺, K⁺, GLI, Ht, Hb, PAM e PAD, que apresentaram resíduos com

¹¹ Dexdormitor – Zoetis, Nova Jersey, EUA

¹² Torbugesic – Zoetis, Nova Jersey, EUA

¹³ Dormonid – Cristalia – Itapira, SP

¹⁴ Cetamin – Syntec – Santana de Parnaíba, SP

distribuição normal avaliadas por meio dos testes de Kolmogorov-Smirnov, foi ajustado um modelo linear generalizado misto que incluiu os efeitos de protocolo, tempo e interação protocolo x tempo, em que a estrutura de covariâncias entre as observações dos mesmos animais nos diferentes tempos foi testada. Foram avaliadas as estruturas de simetria composta, autoregressiva de primeira ordem e não estruturada. Para ajuste final do modelo foi considerada a estrutura que apresentou menor Informação de Akaike (AIC) e Critério Bayesiano de Schwarz (BIC). A existência de efeito significativo foi avaliada por meio do teste de F. Quando diagnosticado efeito de tempo, os diferentes momentos foram testados com base no teste de T, considerando os dois protocolos quando na ausência de interação e dentro de cada protocolo na presença de interação significativa. Ainda, na presença de interação entre protocolo e tempo, o efeito de protocolo dentro de cada tempo foi avaliado por meio do teste de T. Para as variáveis contínuas que não apresentaram distribuição normal dos resíduos, lactato arterial e PAS, os valores absolutos das observações foram transformados em postos e o modelo misto aplicado sobre essa nova variável, como sugerido por Brunner e Puri (2000). Para as características de escores de sedação utilizou-se o teste de Mann-Whitney para avaliação do efeito de protocolos em cada tempo e o teste de Friedman para avaliar o efeito de tempo. Para todas as análises foi considerado o erro tipo I de 5%. As avaliações foram realizadas por meio do software SAS University Edition (SAS Institute Inc., 2017).

6 RESULTADOS

Não houve diferença em relação ao período de latência entre os protocolos. Porém os tempos para recuperação e duração da sedação foram significativamente menores em DBM comparados a CBM (61 e 40%, respectivamente) (Tabela 2).

Tabela 2. Período de Latência, recuperação e Tempo total de sedação (média \pm erro padrão) após a pré-medicação com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em Bugio-Ruivo (*Alouatta guariba clamitans*).

PARÂMETRO	PROTOCOLO	MÉDIA \pm ERRO PADRÃO (min)
PERÍODO DE LATÊNCIA	DBM	7,6 \pm 1,61A
	CBM	5,83 \pm 1,61A
PERÍODO DE RECUPERAÇÃO	DBM	25,6 \pm 9B

	CBM	66,3±9A
TEMPO TOTAL DE SEDAÇÃO	DBM	58,83±9B
	CBM	96,83±9A

*Letras maiúsculas distintas nas colunas representam diferença entre protocolos, por meio do teste Tukey ($p < 0,05$)

Os valores de FC foram significativamente inferiores em DBM em relação a CBM, aos 5 minutos após a latência (M5), permanecendo até o final do período observado. Em ambos os grupos, a FC diminuiu em função do tempo, apresentando valores menores aos 30 minutos (103±7 bpm e 153±7 bpm) no grupo DBM e CBM, respectivamente (Tabela 3, Figura 1).

A pressão arterial sistólica (PASosc) não diferiu entre os protocolos, porém diminuiu ao longo do tempo, sendo a mais alta aos 5 minutos (129,5±5,4 mmHg DBM e 130±5,9mmHg CBM), reduzindo a partir dos 20 minutos em DBM (111,5±4,8 mmHg) e aos 30 no CBM (114±5,9 mmHg).

As pressões arteriais média e diastólica oscilométricas (PAMosc e PADosc, respectivamente) diferiram ao longo do tempo a partir de M10 no grupo DBM e somente em M20 em CBM. Não foi observado diferença entre os grupos (Tabela 3, Figura 1).

Tabela 3. Valores de Frequência cardíaca (FC, média de quadrados mínimos \pm erro padrão), Pressão Arterial Sistólica oscilométrica (PAS, mediana \pm erro padrão), Pressão Arterial Média e Pressão Arterial Diastólica oscilométricas (PAM e PAD, média de quadrados mínimos \pm erro padrão) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol (DBM) ou cetamina- butorfanol-midazolam em bugio-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*).

PARÂMETRO	GRUPO	M5	M10	M15	M20	M25	M30
FC (bat/min)	DBM	119 \pm 8,9Ba	113 \pm 8,2Bb	109 \pm 11,5Bab	108 \pm 11,1Bab	106 \pm 8,7Bb	103 \pm 7,1Bb
	CBM	174 \pm 8,9Aa	174 \pm 8,2Aab	178 \pm 11,5Aa	168 \pm 11,1Abc	154 \pm 8,7Abc	153 \pm 7,1Ac
PAS	DBM	129,5 \pm 4,8a	115,5 \pm 4,8ab	111,5 \pm 4,8ab	111,5 \pm 4,8b	107,5 \pm 4,8b	110,5 \pm 4,8ab
	CBM	130 \pm 5,9a n=3	115 \pm 5,9ab n=4	121 \pm 5,9ab n=5	115,5 \pm 5,9a	116 \pm 5,9a	114 \pm 5,9b
PAM	DBM	97,16 \pm 10,04a	81,16 \pm 13,5b	78,6 \pm 12,3bc	78,5 \pm 10,9bc	73,6 \pm 13,3c	76,8 \pm 12,09bc
	CBM	106,97 \pm 10,12a n=3	102,62 \pm 13,5ab n=4	97,8 \pm 12,42ab n=5	97,33 \pm 10,9b	104 \pm 13,3a	93,5 \pm 12a
PAD	DBM	73,83 \pm 9a	59,3 \pm 10ab	57,6 \pm 10,2ab	55,1 \pm 6,9b	51,1 \pm 9,6b	57,3 \pm 10,8ab
	CBM	70,35 \pm 9,1ab n=3	76,12 \pm 10,2ab n=4	74,4 \pm 10,3ab n=5	64,8 \pm 6,9b	79,3 \pm 9,6a	67,5 \pm 10,8ab

*M5 a M30 representam os momentos avaliados.

*Letras maiúsculas distintas nas colunas representam diferença entre protocolos, por meio do teste F ($p < 0,05$)

*Letras minúsculas distintas nas linhas representam diferença entre tempos por meio do teste de T ($p < 0,05$)

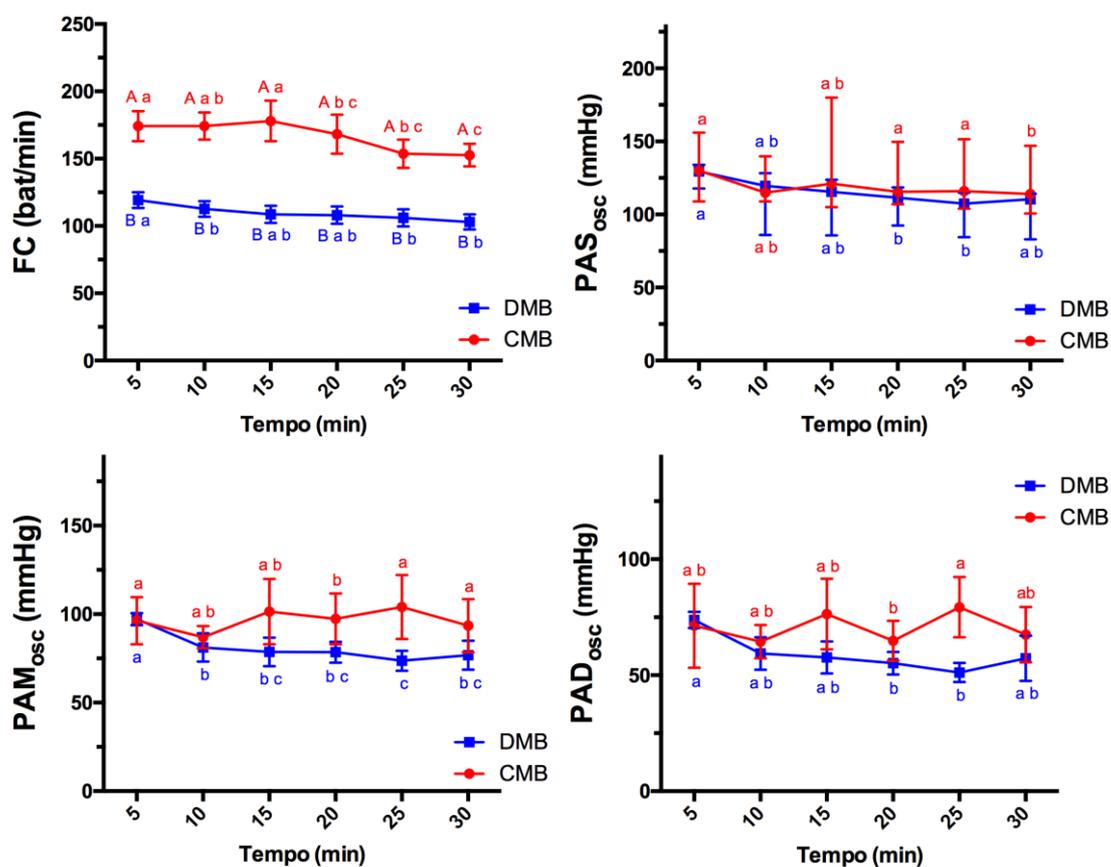


Figura 1. Variações da Frequência Cardíaca (FC, bat/min), Pressão Arterial Sistólica, Pressão Arterial Média e Pressão Arterial Diastólica oscilométricos (PAS_{osc}, PAM_{osc} e PAD_{osc}, respectivamente) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em bugio-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*).

*Letras maiúsculas distintas nas colunas representam diferença entre protocolos, por meio do teste F ($p < 0,05$)

*Letras minúsculas distintas nas linhas representam diferença entre tempos por meio do teste de T ($p < 0,05$)

A f não diferiu entre os grupos durante todo o momento avaliado. Observou-se redução aos 15 minutos em ambos os grupos, permanecendo abaixo de M10 até M30.

A SpO_2 apresentou redução significativa em relação a M5 aos 10, 15 e 20 minutos sem apresentar diferença entre os grupos.

Não houve diferença para $EtCO_2$ entre os protocolos. Porém a $EtCO_2$ foi diferente ao longo do tempo, sendo maior em M25 e menor em M15.

A temperatura retal diminuiu significativamente ao longo do tempo, apresentando os menores valores em M30. Porém, não foi observada diferença entre os grupos (Tabela 4, Figura 2).

Tabela 4. Valores de Frequência Respiratória (f), Saturação periférica de oxigênio (SpO_2), Fração Expirada de CO_2 ($EtCO_2$) e Temperatura (média de quadrados mínimos \pm erro padrão) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em Bugio-Ruivo (*Alouatta Guariba Clamitans*).

PARÂMETRO	GRUPO	M5	M10	M15	M20	M25	M30
FR	DBM	17 \pm 1,4	17,33 \pm 1,8	16 \pm 1,8	16 \pm 1,8	17 \pm 1,5	17 \pm 1,2
	CBM	16,5 \pm 1,4	19 \pm 1,8	13 \pm 1,4	16 \pm 1,8	15 \pm 1,5	14 \pm 1,2
SpO_2	DBM	89 \pm 1,5	87 \pm 2,1	87 \pm 2	86 \pm 1,7	87 \pm 2,3	90 \pm 2,4
	CBM	91 \pm 1,5	85 \pm 2,1	84 \pm 2	84 \pm 1,7	84 \pm 2,3	89 \pm 2,4
$EtCO_2$	DBM	34,5 \pm 1,9	34 \pm 2,7	34,5 \pm 3,9	36,3 \pm 4,5	37,1 \pm 4,1	37,5 \pm 2,4
	CBM	36,5 \pm 1,9	35,16 \pm 2,7	35,3 \pm 2,7	36,6 \pm 4,5	38,1 \pm 4,1	36,6 \pm 2,4
T°C	DBM	38,4 \pm 0,4abc	38,6 \pm 0,39ab	38,5 \pm 0,4a	38,3 \pm 0,4ab	38,1 \pm 0,46c	37,7 \pm 0,56 d
	CBM	38,6 \pm 0,4a	38,7 \pm 0,39a	38,4 \pm 0,4a	38,1 \pm 0,4b	37,9 \pm 0,46c	37,6 \pm 0,56 d

*M5 a M30 representam os momentos avaliados.

*Letras minúsculas distintas nas linhas representam diferença entre tempos por meio do teste de T ($p < 0,05$)

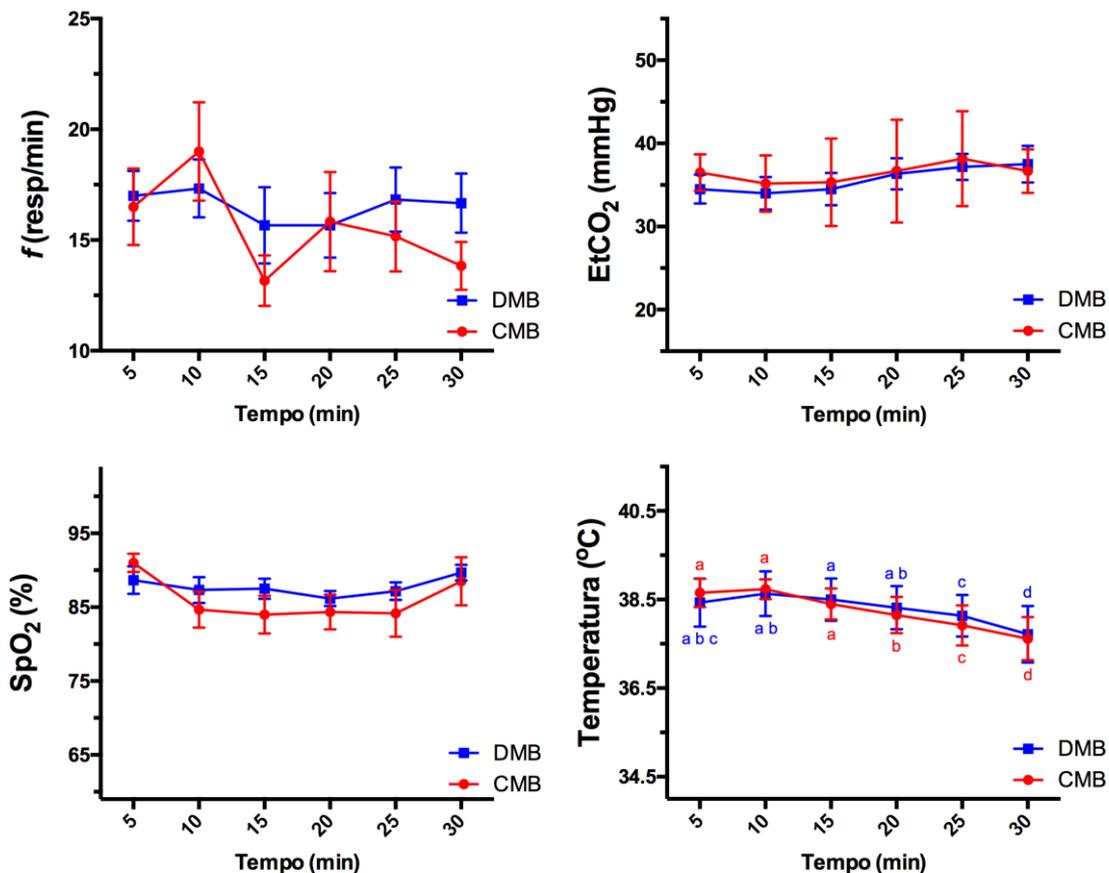


Figura 2. Variações da Frequência respiratória, Saturação de Oxigênio (SpO₂), Fração Expirada de CO₂ (EtCO₂) e Temperatura, após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CMB) em bugio-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*).

*Letras minúsculas distintas nas linhas representam diferença entre tempos por meio do teste T ($p < 0,05$)

Não houve diferenças nos parâmetros pH, PaCO₂, e SaO₂ entre os grupos e em comparação aos diferentes tempos.

Houve diminuição média de 19% da PaO₂ em ambos os grupos em M30 comparado a M5, sem que houvesse diferença entre os grupos estudados.

Em ambos os tratamentos o déficit de base e o bicarbonato aumentaram em M30 em relação a M5, sem apresentar diferença entre os grupos (Tabela 5, Figura 3).

Tabela 5 .Valores do potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂), déficit de bases no líquido extracelular (BE), concentração de bicarbonato (HCO₃⁻), saturação arterial de oxigênio (SaO₂) (média de quadrados mínimos ± erro padrão) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em Bugio-Ruivo (*Alouatta Guariba Clamitans*).

PARÂMETRO	GRUPO	M5	M30
pH	DBM	7,28±0,05	7,3±0,09
	CBM	7,18±0,05	7,4±0,1 n=5
TOTAL T		7,23±0,04	7,35±0,07
PaCO ₂	DBM	51±1,19	57±5,8
	CBM	47±1,3	44±6,3
PaO ₂	DBM	51±4 n=5	48±3,6
	CBM	63±4,5a n=4	44±5,1b n=3
BE	DBM	-2±3,3b	2±2,3a
	CBM	-6±3,3b	-0.5±2,4a n=5
HCO ₃ ⁻	DBM	24±2.6	28±1.9
	CBM	21±2.6	26±1.9 n=5
SaO ₂	DBM	76±2.1 n=5	74±3.3
	CBM	80±2.3 n=4	68±4.7 n=3

*M5 a M30 representam os momentos avaliados

*Letras minúsculas distintas nas linhas representam diferença entre tempos por meio do teste de T (p<0,05)

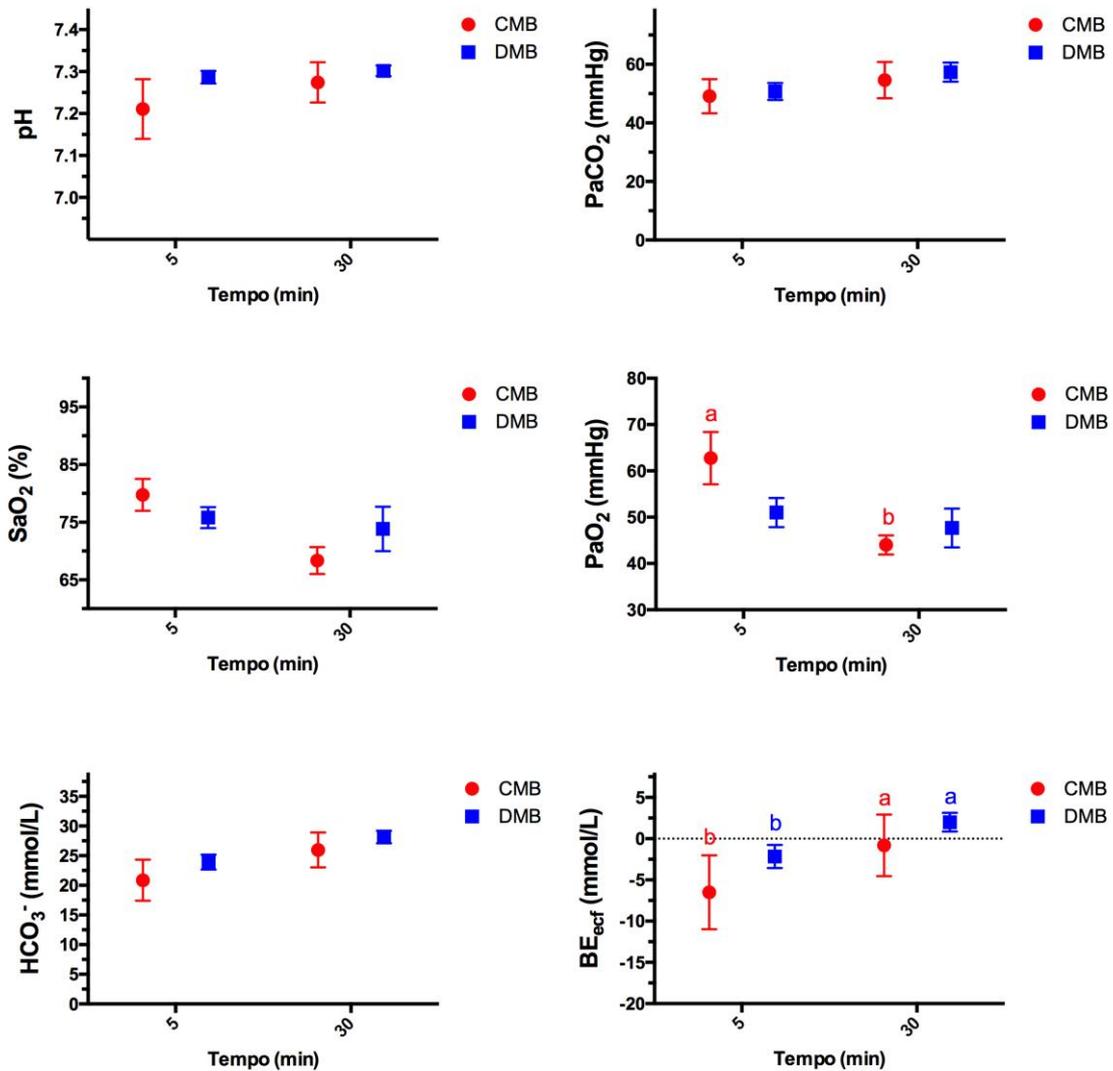


Figura 3. Variações de pH, pressão parcial arterial de CO₂ (PaCO₂), saturação arterial de oxigênio (SaO₂), pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂), HCO₃⁻ e BE(ecf) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em bugio-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*). .

*Letras minúsculas distintas nas linhas representam diferença entre tempos por meio do teste de T (p<0,05)

Os valores de lactato arterial diminuiram significativamente em M30 comparado a M5, sem apresentar diferença entre os grupos (Tabela 6, Figura 4).

Tabela 6. . Lactato arterial (mediana \pm erro padrão) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em Bugio-Ruivo (*Alouatta guariba clamitans*).

PARÂMETRO	GRUPO	M5	M30
LACTATO (mmol/L)	DBM	3,25 \pm 2,18a	1,05 \pm 2,79b
	CBM	7 \pm 2,1a	2,2 \pm 2,7b

*M5 a M30 representam os momentos avaliados, TOTAL T representa o total no tempo avaliado e TOTAL P no protocolo avaliado.

*Letras minúsculas distintas nas linhas representam diferença entre tempos por meio do teste de T ($p < 0,05$)

Os valores plasmáticos de sódio, potássio, cálcio e glicose não diferiram entre tempos e entre protocolos. Enquanto os valores de hematócrito e hemoglobina foram menores em M30 comparados a M5, mas sem diferença entre DBM e CBM (Tabela 6, Figura 4).

Tabela 7. Valores de sódio (Na^+), potássio (K^+), glicose, hematócrito (Ht) e hemoglobina (Hb) arteriais (média de quadrados mínimos \pm erro padrão) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em Bugio-Ruivo (*Alouatta guariba clamitans*).

PARÂMETRO	GRUPO	M5	M30
Na^+	DBM	139,17 \pm 1	139,67 \pm 1
	CBM	138,17 \pm 1	139,8 \pm 1 n=5
K^+	DBM	4,03 \pm 0,29	4,25 \pm 0,18
	CBM	3,93 \pm 0,29	3,97 \pm 0,19 n=5
Glicose	DBM	123 \pm 16,8	117 \pm 16,6
	CBM	116,17 \pm 16,8	97,26 \pm 17,5 n=5
Ht	DBM	36,1 \pm 1,8	33,6 \pm 1,8
	CBM	34,16 \pm 1,8	33,1 \pm 1,9 n=5
Hb	DBM	12,3 \pm 0,7	11,4 \pm 0,7
	CBM	11,56 \pm 0,7	10,98 \pm 0,7 n=5

*M5 a M30 representam os momentos avaliados

*Letras minúsculas distintas nas linhas representam diferença entre tempos por meio do teste de T ($p < 0,05$)

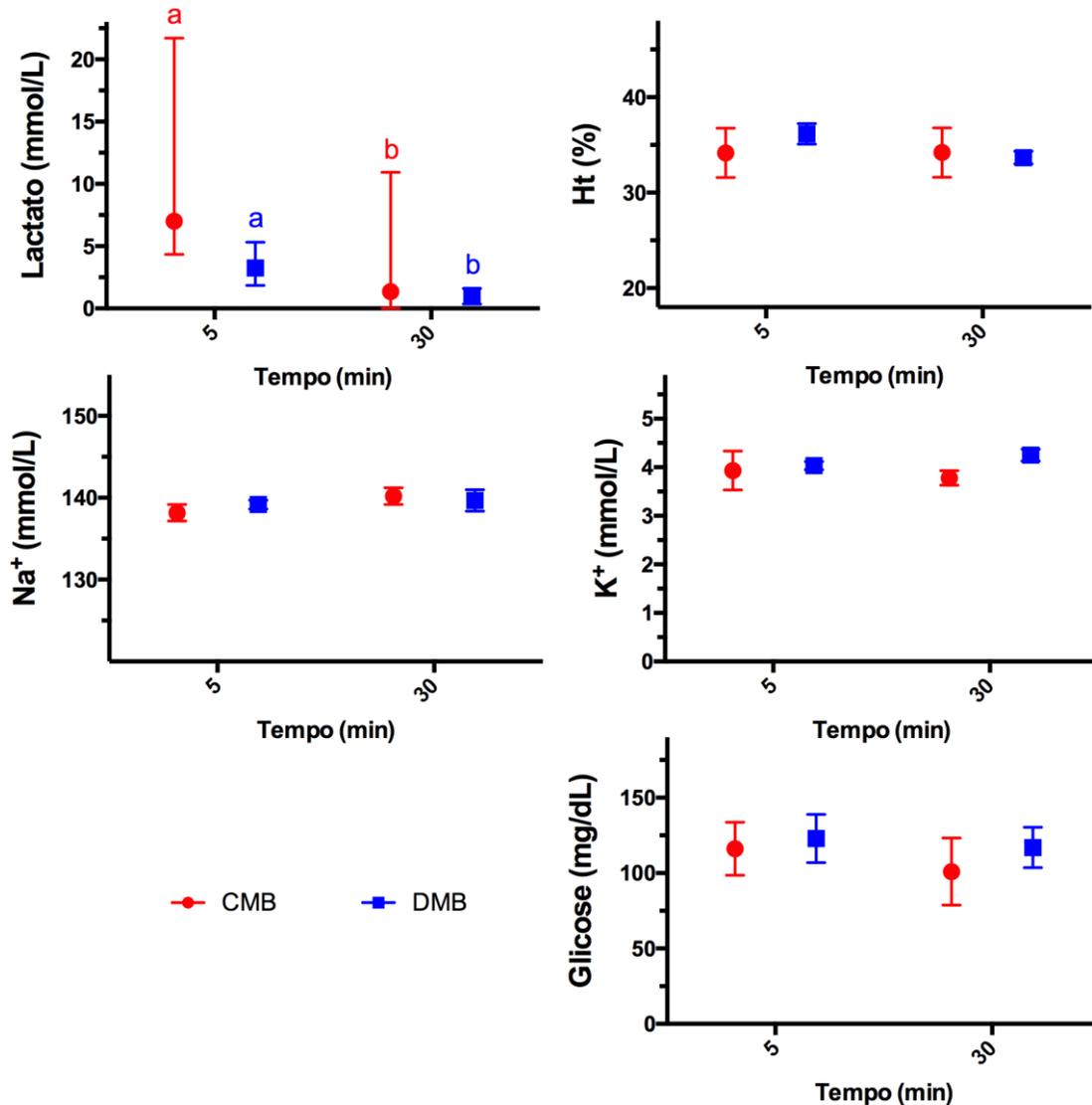


Figura 4. Variações de Lactato, Hematócrito (Ht), sódio (Na⁺), potássio (K⁺) e Glicose após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em bugio-ruivo (*Alouatta Guariba Clamitans*).

*Letras minúsculas distintas nas linhas representam diferença entre tempos por meio do teste de T ($p < 0,05$)

Não houve diferença nos parâmetros sedação e relaxamento muscular (RLM), postura, resistência para ser colocado em decúbito e tônus mandibular em todos os momentos e na comparação entre protocolos.

Houveram maiores escores no reflexo palpebral e total no protocolo DBM até o M15 (Tabela 8, Figura 5).

Tabela 8. Escores médios de sedação, Relaxamento muscular (RLM), reflexo palpebral e total (mediana e amplitude total) após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em Bugio-Ruivo (*Alouatta Guariba Clamitans*).

PARÂMETRO	GRUPO	M5	M10	M15	M20	M25	M30
SEDAÇÃO	DBM	3(3-3)	3(3-3)	3(3-3)	3(3-3)	3(3-3)	3(3-3)
	CBM	3(2-3)	3(2-3)	3(2-3)	3(2-3)	3(2,25-3)	3(2-3)
RLM	DBM	3(3-3)	3(3-3)	3(3-3)	3(3-3)	3(3-3)	3(3-3)
	CBM	3(2-3)	3(2-3)	3(2-3)	3(2-3)	3(2-3)	3(2-3)
RFP	DBM	2(1-2)A	2(1-2)A	2(1-2)A	1,5(1-2)	1,5(1-2)	1,5(1-2)
	CBM	1(0-1)B	1(0-1)B	1(0-1)B	1(1-1)	1(1-1)	1(1-1)
TOTAL	DBM	14,5(13-15)A	14,5(14-15)A	14,5(14-15)A	14,5(13-15)	14,5(13-15)	14,5(13-15)
	CBM	13,5(11-14)B	13,5(10-14)B	13,5(10-14)B	14(10-14)	14(10-14)	14(10-14)

*M5 a M30 representam os momentos avaliados

*Letras maiúsculas distintas nas colunas representam diferença entre protocolos, por meio do teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$)

*Letras minúsculas distintas nas linhas representam diferença entre tempos por meio do Teste de Friedman ($p < 0,05$)

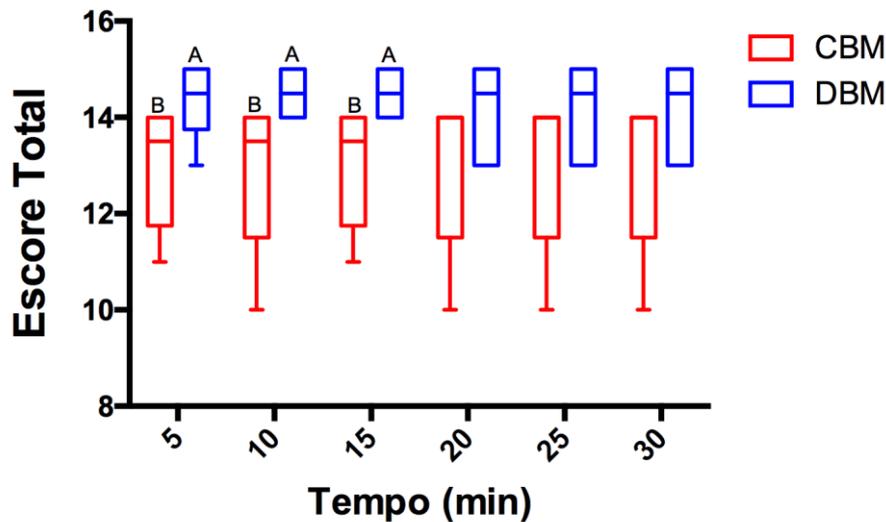


Figura 5. Variações do escore Total de sedação após a contenção química com dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (DBM) ou cetamina-butorfanol-midazolam (CBM) em bugio-ruivo (*Alouatta Guariba Clamitans*).

*Letras maiúsculas distintas nas colunas representam diferença entre protocolos, por meio do teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$)

Dos 12 animais avaliados apenas 3 (25%) necessitaram de reaplicação de $\frac{1}{4}$ da dose inicial da dexmedetomidina ou cetamina, sendo um do grupo CBM e dois de grupo DBM, esta reaplicação era realizada quando o animal apresentava movimentação excessiva ou não permitia o posicionamento.

Quatro animais (33,3%) tiveram captura e contenção complicada, sendo dois em cada grupo. Foi necessária intubação orotraqueal em 1 animal, do grupo DBM que apresentou estertor pulmonar, o animal referido apresentou contenção e captura extremamente difícil.

Três animais apresentaram alteração em ECG, sendo 1 animal do grupo DBM e 2 do grupo CBM. Dois animais apresentaram hipotensão ($PAM < 60$ mmHg), sendo um animal do grupo DBM e um do grupo CBM, revertida após realizado desafio volêmico (10ml/kg de solução de Ringer com lactato de sódio em 10 minutos, IV) e administração de efedrina $0,1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, IV.

7 DISCUSSÃO

No presente estudo avaliou-se os protocolos butorfanol e midazolam associados à dexmedetomidina ou cetamina, para contenção química de bugios-ruivos. Os motivos que levaram a realização deste estudo foram a carência de trabalhos envolvendo primatas neotropicals, a possibilidade de estudar os efeitos causados pelos α_2 agonistas nos parâmetros cardiovasculares, hemogasométricos, comparados aos efeitos dos fármacos dissociativos. Além disso, avaliar a sedação e analgesia dos animais com as doses utilizadas, uma vez que são animais agressivos com uma maior propensão aos efeitos deletérios do estresse.

Os valores basais dos parâmetros cardiorespiratórios e hemogasométricos não foram possíveis de serem obtidos, considerando que a contenção física resultaria em estresse aumentado e alteraria estes valores. Por este motivo a primeira coleta das variáveis foi realizada aos 5 minutos após a latência. Não foi possível a coleta de sangue arterial para a hemogasometria e lactato em 3 animais no M5 (2 e 1 nos grupos CBM e DBM, respectivamente) e 3 animais no M30 (todos no grupo CBM). Algumas aferições da pressão arterial também foram perdidas por desligamento repentino do monitor multiparamétrico (3 animais em M5, 2 em M10 e 1 em M15 no grupo CBM).

A recuperação no protocolo DBM ($25,3 \pm 9$ min) foi significativamente mais baixa em relação a CBM ($66,3 \pm 9$ min). Kamel et al. (2018) compararam as associações cetamina e fentanil à dexmedetomidina e fentanil em 50 humanos submetidos a curetagem. Neste estudo, o tempo de recuperação do protocolo dexmedetomidina e fentanil foi de $11,92 \pm 2,67$ min enquanto no protocolo cetamina e fentanil foi de $20,39 \pm 4,11$ min. Esse aumento no tempo de recuperação pode ser devido a meia vida da dexmedetomidina em humanos é de 2 horas, enquanto a da cetamina é de aproximadamente 3 horas (Arain, Ebert, 2002; Oliveira et al, 2004).

Houve diferença estatística na frequência cardíaca, sendo no protocolo DBM significativamente mais baixa. Este resultado era esperado, pois a utilização da dexmedetomidina em protocolos de sedação cursa com bradicardia. A bradicardia pode ser explicada pela ativação dos receptores pré-sinápticos das terminações nervosas periféricas, com redução da exocitose da noradrenalina e pelo efeito simpaticolítico sobre o SNC (Bagatini et al, 2002).

Observou-se valores reduzidos de PaO_2 , SaO_2 e SpO_2 em ambos os grupos e valores elevados de $PaCO_2$, indicando hipoxemia moderada e depressão respiratória. Não foram observadas alterações significativas no parâmetro $EtCO_2$, porém espaço morto fisiológico nestes animais, calculado pela equação de Bohr ($V_d/V_t = PaCO_2 - ETCO_2 / PaCO_2$) se apresentava aumentado, indicando baixa ventilação alveolar. Apesar de não haver diferença

estatística entre os protocolos, observou-se uma tendência de valores mais elevados da PaCO₂ no grupo DBM. Diversos estudos utilizando α_2 agonistas e fármacos dissociativos corroboram os resultados encontrados. Henke et al (2004) relataram que a associação de medetomidina, fentanil e midazolam causaram depressão respiratória significativa e curtos períodos de apnéia em Chinchilas. Hess et al (2010) e Votava (2011) concluíram que a medetomidina induz um período de sedação longo com depressão respiratória e baixa saturação de oxigênio arterial em macaco Rhesus. Selmi et al. (2005) utilizaram cetamina associada ao midazolam como pré medicação em gatos, seguido de infusão contínua de propofol também observando depressão respiratória significativa nestes animais.

Belleville et al. (1992) estudaram os efeitos ventilatórios da infusão contínua de dexmedetomidina em 37 homens saudáveis, em 4 doses diferentes, durante 2 minutos, com o máximo de 2 μ g/kg. Na dose máxima observou-se padrão respiratório irregular, apnéia e baixa saturação de oxigênio (<90%); os autores relatam que houve diminuição mínima na *f*, como resultado na redução do volume minuto, e também hipercapnia. Ocorre uma depressão respiratória central, devido a distribuição dos adrenoreceptores α_2 no cérebro (Venn et al., 2000), e afetando, possivelmente, o centro respiratório, além do do relaxamento muscular excessivo e mudança no padrão respiratório..

Em ambos os grupos, os níveis séricos de lactato foram significativamente mais elevados no tempo 5 em relação ao tempo 30 e, apesar de não haver diferença estatística, o lactato sérico arterial no grupo CBM (5,56 \pm 2.3 mmol/L) aparenta ser maior do que no grupo DBM (2 \pm 2.3 mmol/L). O lactato é um componente orgânico originário do metabolismo de carboidratos e principalmente da glicose, produzido em situações de anaerobiose, para ser utilizado como fonte orgânica de energia em situações de hipóxia tecidual (Gladden, 2004). A hiperlactatemia ocorre quando a produção de lactato excede seu metabolismo e eliminação em situações como hipóxia tecidual resultando em redução da oxigenação sistêmica. Inúmeras condições podem propiciar hiperlactatemia, incluindo: deprivação de oxigênio, sepse, infusão de adrenalina, deficiência de tiamina, alcalose (metabólica ou respiratória), disfunção hepática e intoxicação por nitroprussiato. Fatores estressantes como a captura causam alterações na homeostase, levando a ativação do eixo hipotálamo- hipófise-adrenal e ativação do sistema nervoso simpático, o qual estimula a medula adrenal a liberar epinefrina, noraepinefrina e dopamina, o que ocorre principalmente em situações de estresse agudo. Estas alterações hormonais podem levar a vasoconstrição e diminuição da perfusão tecidual (Silva et al., 2001) além de aumentar o consumo de oxigênio tecidual. Fatores estressantes, como mudança de ambiente, contenção e

manipulação, confinamento, má nutrição, parasitismo, infecções, contenção farmacológica e procedimentos cirúrgicos também podem ser fatores determinantes para a hiperlactatemia sérica (Fowler, 1986; Pachaly et al., 1993), devido a ruptura da homeostasia orgânica, levando à ocorrência de várias respostas fisiológicas e comportamentais (Belettini, 2008). A cetamina, por se tratar de um fármaco dissociativo, estimula a liberação de catecolaminas que, somado ao estresse, poderão aumentar ainda mais os níveis de lactato. O aumento do metabolismo celular constitui um componente importante da resposta ao estresse cirúrgico, podendo comprometer pacientes mais graves ou aqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte. Aumentos nas concentrações plasmáticas de catecolaminas elevam o risco cardíaco e o catabolismo protéico, retardando a recuperação (Chaves et al., 2003). Ao contrário da cetamina, a dexmedetomidina inibe a liberação de catecolaminas. O receptor α -2c está associado à modulação do processamento da cognição sensorial, estado mental e atividade motora induzida pelo estimulante e regulação do fluxo de epinefrina da medula adrenal. Ocorre a redução da liberação de norepinefrina pelo loco cerúleo ativa a liberação de GABA e galanina pelo núcleo pré-óptico ventrolateral. Esses neurotransmissores inibem mais ainda a liberação de norepinefrina pelo loco cerúleo e anula a secreção de histamina (Afonso; Reis, 2012) e reduzem o consumo de oxigênio tecidual.

A ocorrência de depressão respiratória e hiperlactatemia levaram a alterações no pH sanguíneo dos animais embora não sem diferença estatística na comparação entre os grupos. Porém, seis animais apresentaram distúrbios mistos do equilíbrio ácido base (50% dos animais), sendo 4 do grupo CBM (80% dos animais deste grupo) e 2 do grupo DBM com acidose respiratória e acidose metabólica láctica. Destes 6 animais, 5 apresentaram distúrbio misto apenas no M05 e 1 apresentou em ambos os tempos (5 e 30 minutos). Os níveis séricos de lactato foram superiores em todos os animais no tempo 5 em relação ao tempo 30, o que explica o fato dos distúrbios mistos terem ocorrido principalmente na primeira aferição. Os dois animais (16,6%) que apresentaram acidose grave ($\text{pH} < 7,2$), ambos do grupo cetamina, apresentaram também os maiores níveis séricos de lactato (>20 mmol/L).

No presente estudo a associação do α 2 agonista com benzodiazepínico demonstrou ter feito sedativo significativamente melhor que a associação do fármaco dissociativo com o benzodiazepínico, porém existem poucos estudos relatando estes efeitos de fármacos não dissociativos em primatas. Miyabe (2011) comparou a utilização de medetomidina associada ou não ao midazolam em Macaco-japonês (*Macaca fuscata*), e observou que o α 2 agonista sozinho, mesmo em doses altas, não proporcionou efeitos sedativos satisfatórios; porém, ao

adicionar o midazolam, obteve sedação profunda. Em outro estudo com macaco Rhesus, Votava (2011) observou sedação por 20 minutos com tempo de latência menor que 5 minutos utilizando a associação de medetomidina, midazolam e fentanil, destacando a vantagem da possibilidade de reversão dos efeitos sedativos com a utilização do atipamezole. Pulley et al (2004) relataram os efeitos do midazolam sozinho em macaco Rhesus, considerando sua sedação fraca, sem imobilização dos animais. Diante do exposto, sugere-se que o midazolam e o $\alpha 2$ agonista teriam um efeito sinérgico no grau de sedação.

O animal do CBM teve o peso estimado muito abaixo do peso real (peso real 6,5 kg, peso estimado 5,5kg) sendo este o motivo da necessidade de reaplicação neste grupo. Nos animais do grupo DBM que necessitaram de reaplicação de parte do sedativo, ambos tiveram capturas difíceis e estressantes..

Nenhum animal necessitou de suplementação analgésica, presumindo-se que o bloqueio infiltrativo de anestésicos locais (lidocaína e bupivacaína) contribuiu para potencializar a analgesia, porém este foi realizado apenas no local de incisão (anestesia local incisional). Durante a realização da vasectomia ocorre além da incisão de pele, a tração do cordão espermático e exérese de parte do epidídimo. Portanto acredita-se que as associações CBM e DBM promoveram analgesia satisfatória, as quais permitiram a tração do cordão espermático e realização do procedimento cirúrgico.

Dois animais do do grupo CBM apresentaram arritmias: complexo ventricular prematuro e taquicardia ventricular. A cetamina pode desencadear mudanças no ritmo e na condução elétrica do coração, como resultado de hipóxia miocárdica. O uso de cetamina em cães desencadeia um incremento no trabalho ventricular esquerdo, com conseqüente aumento do débito cardíaco e pressão arterial média, podendo ocorrer diminuição do volume sistólico do ventrículo esquerdo (Franco, 2008) e aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio. O aumento do tônus simpático observado em protocolos contendo cetamina pode ter deflagrado as arritmias ventriculares observadas.

8 CONCLUSÃO

Conclui-se que ambos os protocolos causaram bom relaxamento muscular, sedação e analgesia. A associação de midazolam, butorfanol e dexmedetomidina apresentou recuperação

significativamente mais rápida. A associação de midazolam, butorfanol e cetamina por sua vez manteve os valores de FC maiores. Os dois tratamentos promoveram hipoxemia moderada e depressão respiratória. Conclui-se que ambos os protocolos são recomendados para procedimentos ambulatoriais, porém deve-se avaliar as particularidades de cada um e sempre suplementar oxigênio.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, J.G.; FIGUEIREDO, J.P.; GRAVES, T.K. Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Gastrointestinal and Endocrine Disease. In: Lumb and Jones *Veterinary anesthesia and analgesia*. 5th ed Iowa:Wiley Blackwell , 2015. p. 646.

ADAMEOVA, A.; ABDELLATIF, Y.; DHALLA, N.S. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress induced heart disease. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 87, p. 493-514, 2009.

AFONSO, J., REIS,F.. Dexmedetomidina: papel atual em anestesia e cuidados intensivos. *Rev. Bras. Anesthesiol.* [online]. 2012, vol.62, n.1, pp.125-133.

AGUIAR, L.M.; REIS, N.R.; LUDWIG, G. et al. Dieta, área de vida, vocalizações e estimativas populacionais de *Alouatta Guariba* em um remanescente florestal no norte do estado do Paraná. *Neotropical Primates*, v. 11, n. 2, p. 78-86, 2003.

AL-METWALLI, R.R.; MOWAFI H.A.; ISMAIL S.A. et al. Effect of intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *British Journal of Anaesthesia*, v. 101, n. 3, p. 395-399, 2008.

ALVES, T.C.A., BRAZ, J.R.C., VIANNA, P.T.G. Alfa2-agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anesthesiol*;50:396-404, 2000.

ANDRADE, S. F. Estudo clínico e laboratorial da intoxicação experimental por amitraz em gatos e comparação entre ioimbina e atipamezole como tratamento. Tese (doutorado). 2004. 175f. Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, SP.

ANDERSON, A.J. Reversal Agents in Sedation and Anesthesia: A Review. *Anesth Prog*, v. 35, p. 43-47,1988.

ARAIN, S.R, EBERT, T.J. The Efficacy, Side Effects, and Recovery Characteristics of Dexmedetomidine Versus Propofol When Used for Intraoperative Sedation. *Anesth Analg*, 95:461–6, 2002.

BAGATINI, A. GOMES,C.R.,MASELLA, M.Z. GABRIELLE REZER. Dexmedetomidina: Farmacologia e Uso Clínico. *Rev Bras Anesthesiol*; 52: 5: 606 – 617, 2002

BARBOSA, V. F.; NUNES, N.; CONCEIÇÃO, E. D. V.; NISHIMORI, C. T.; PAULA, T. B.; FERRO, P. C.; CARARETO, R. Efeitos da dexmedetomidina sobre a arritmia cardíaca induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo sevoflurano. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. Belo Horizonte, v.59, n.6, p.1439-1444, 2007

BELETTINI, S.T. *Avaliação dos níveis séricos de lactato em cães submetidos à anestesia dissociativa*. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal). 2008. 30f. Universidade Paranaense (Unipar), Umuarama, PR.

BELLEVILLE, J.P.; WARD, D.S.; BLOOR, B.C. et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology*, v. 77, n. 6, p. 1125-1133, 1992.

BENTUR, O.S.; SARIG, G.; BRENNER, B.; JACOB, G. Effects of acute stress on thrombosis. *Semin Thromb Hemost*, v. 44, n. 7, p. 662-668, 2018.

BERGMAN, S.A. Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesthesia Progress*, v.46, p.10-20, 1999. Disponível em: . Acesso em 13 jun. 2010.

BERRY, S.H. Injectable anesthetics In: Grimm, K.A., Lamont, A.L. Tranquilli, W.J. et al. In: Lumb and Jones *Veterinary anesthesia and analgesia*. 5ed. Iowa: Willey Blackwell, 2015. p. 277-292.

BICCA-MARQUES, J.C.; FREITAS, D.S. The role of monkeys, mosquitoes and humans in the occurrence of a yellow fever outbreak in a fragmented landscape in south Brazil: protecting howler monkeys is a matter of public health. *Tropical Conservation Science*, v. 3, p. 78-89, 2010.

BICCA-MARQUES, J.C.; ALVES, S.L.; INGBERMAN, B. et al Avaliação do Risco de Extinção de *Alouatta guariba clamitans*, Cabrera, 1940 no Brasil, 2014. ICMBIO. Disponível em: <http://www.icmbio.gov.br/portal/faunabrasileira/estado-de-conservacao/7179-mamiferos-alouatta-guariba-clamitans-guariba-ruivo>. Acessado em 10 de julho, 2018.

BRUNNER, E., PURI, M.L. Nonparametric Methods in Factorial Designs. *Statistical Papers*, v. 42, p. 1-52, 2001.

BUSS, G. *Estudo da densidade populacional do bugio-ruivo Alouatta guariba clamitans (Cabrera, 1940) (Primates, Atelidae) nas Formações Florestais do Morro do Campista, Parque Estadual de Itapuã, Viamão, RS*. 2001. 90f. Dissertação (Mestrado em Ecologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

BUTELMAN, E.R.; WINGER, G.; ZERNIG, G. et al. Butorphanol: Characterization of agonist and antagonist effects in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 272, p. 845, 1995.

CALLE, P.P.; JOSLIN, J.O. New World and Old World Monkeys. In: FOWLER, M.E. *Zoo & wild animal medicine*. 8 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2012. p. 306-311.

CHAGAS, J.A.B.; OLESKOVICZ, N.; MORAES, A.M.,_ et al. Associação de cetamina S(+) e midazolam pelo método convencional de cálculo e pela extrapolação alométrica em bugios-

ruivo (*Alouatta guariba clamitans*): resposta clínica e cardiorrespiratória. *Cienc. Rural* [online], v. 40, n. 1, p. 109-114, 2010.

CHAVES, T.P.; GOMES, J.M.A.; PEREIRA, F.E.C. Avaliação hemodinâmica e metabólica da infusão contínua de dexmedetomidina e de remifentanil em colecistectomia videolaparoscópica. Estudo Comparativo. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 53, n. 4, p. 419 – 430, 2003.

COGO, K., BERGAMASCHI, C.C., YATSUDA, R., et al. Sedação consciente com benzodiazepínicos em odontologia. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*. 2006. maio-ago; 18(2) p.181-188

CORTOPASSI, S.R.G., FANTONI, D.T. Medicação pré-anestésica. In: Fantoni, D.T., CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em Cães e Gatos*. 2 ed. São Paulo:Roca, 2010. p. 228-236.

CRESPO, J.A. Presence of the reddish howling monkey (*Alouatta guariba clamitans* Cabrera) in Argentina. *Journal of Mammalogy*, v. 35, p. 117-118, 1954.

CUNNINGHAM, E.E.; BAUGHMAN, V.; TONKOVICH, L. et al Pharmacokinetics of Dexmedetomidine (Dex) In Patients With Hepatic Failure (HF). *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 65, p.128. University of Illinois, Chicago, IL, 1999.

DI BITETTI, M.S.; PLACCI, G.; BROWN, A.D. et al. Conservation and population status of the brown howling monkey (*Alouatta fusca clamitans*) in Argentina. *Neotropical Primates*, v. 2, n. 4, p. 1-4, 1994.

DINIZ, L. S. Imobilização química em animais silvestres. In: SPINOSA, H.S.; GORNIK, S.L.; BERNARDI, M. (Eds.). *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 153-163.

DYCK, J.B.; MAZE, M.; HAACK, C. et al. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology*, v. 78, n. 5, p. 813-820, 1993.

FAHLMAN, A. *Advances in wildlife immobilisation and anaesthesia clinical and physiological evaluation in selected species*. 2008. 70f. Doctoral Thesis, Swedish University of Agricultural Sciences Uppsala.

FOWLER M.E. Stress. In: MILLER R.E.; FOWLER M.E. (Eds.). *Zoo and Wild Animal Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders,. 1986. p. 33-36.

FRANCO, L.G. *Anestesia com Cetamina S (+) Associada à Atropina e Xilazina em Cães: Avaliação Cardíaca e Bioquímica Sérica*. Dissertação (Mestrado). 2008. 163f. Universidade Federal de Goiás. Goiânia - GO.

FREITAS, D.S. *A Febre Amarela Silvestre e a Conservação Do Bugio-Preto (Alouatta caraya) em Bossoroca, RS, Brasil*. 2011. 45f. Dissertação (Mestrado) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre..

GLADDEN, L.B., Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *Journal of Physiology*, v. 558, p. 5-30, 2004.

GERLACH, A.T.; JOSEPH, F.D. Dexmedetomidine: An Updated Review. *The Annals of Pharmacotherapy*, v. 41, p. 245-256, 2007.

GERTLER, R.; BROWN, H.C.; MITCHELL, D.H. et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings*, v. 14, p. 13-21, 2001.

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

HATSCHBACH, E.; MASSONE, F.; J. N. BECHARA, J. N. et al. Avaliação paramétrica do cloridrato de dexmedetomidina em cães pré-tratados ou não pela atropina e tratados ou não pela quetamina. *Ars Veterinaria*, v. 21, n. 1, p. 22-29, 2005.

HENKE, J., BAUMGARTNER, C., ROLTGEN, I. et al. Anaesthesia with midazolam/ medetomidine/ fentanyl in chinchillas (*Chinchilla lanigera*) compared to anaesthesia with xylazine/ketamine and medetomidine/ketamine. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 51, p. 259–264, 2004.

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

HESS, L., VOTAVA, M., SCHEIBEROVA, J. et al. Experience with a naphthylmedetomidine – ketamine – hyaluronidase combination in inducing immobilization in anthropoid apes *J Med Primatol*, 2010.

HIRANO, Z.M.B. Twelve years of population analysis of *Alouatta guariba clamitans* in Morro Geisler, Indaial/SC. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PRIMATOLOGIA, 11., 2005, Porto Alegre, *Anais...* Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Primatologia, 2005. p. 110.

HILBIG, A.; CANTI, L.T. Apostila de Neuroanatomia. UFCSPA. p. 69-72. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/341709192/Neuroapostila-UFCSPA>, 2012

HORNE, W.A., Primate Anesthesia. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.*, v. 4, n. 1, p. 239-66, 2001.

KAMEL, G.F.; ALI, R.M.; ISMAIL, A.E.A. et al Comparative evaluation of hemodynamic stability and recovery during conscious sedation by dexmedetomidine with fentanyl versus ketamine with fentanyl in dilatation and curettage. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, v. 73, n. 2, p. 5992- 5997, 2018.

KAMIBAYASHI T, MAZE M. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000 Nov;93(5):1345-9.

KEATING, G.M. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs*, v. 75, n. 10, p. 1119-1130, 2015.

KUKANICH, B. WIESE, A.J. Opioids. In: Grimm, K.A., Lamont, A.L. Tranquilli, W.J. et al. In: Lumb and Jones *Veterinary anesthesia and analgesia*. 5ed. Iowa: Willey Blackwell. p. 207-222. 2015

LUGO-ROMAN, L.A.; RICO, P.J.; STURDIVANT, R. Effect of serial anesthesia using ketamine or ketamine/medetomidine on hematology and serum biochemistry values in Rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *J Med Primatol*, v. 39, p. 41-49, 2010.

LUNDY, P.A.; GOWDEY, C.W.; CALHOUN, E.H. Tracheal smooth muscle relaxant effect of ketamine. *Br J Anaesth*, v. 46, p. 333-336, 1974.

MANICA, J. *Anestesiologia. Princípios e Técnicas*. 4ª ed. São Paulo: ArtMed, 2018. p. 664-667

MARTINS, R.T, ALMEIDA, D.B, MONTEIRO, F.M.R. et al. Receptores opioides até o contexto atual. *Rev Dor*. São Paulo, 2012 jan-mar;13(1):75-9

Mendes S.L., Rylands A.B., Keurulff M.C.M., et al. *Alouatta guariba*. IN: IUCN 2010. IUCN Red List of Threatened Species. Version 2010.4, 2008.

NASCIMENTO, J.S. Efeitos sedativos e cardiovasculares do midazolam e do diazepam associados ou não à clonidina, em pacientes submetidos a estudos hemodinâmicos por suspeita de doença arterial coronariana Tese (doutorado). Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista-UNESP. 139f. Botucatu, 2007.

Nishida, S.M. Curso de Fisiologia: Ciclo de Neurofisiologia. Departamento de Fisiologia, IB Unesp-Botucatu.p.156-157. 2007.

OLBERG, R.A.; SINCLER, M. Monkeys and gibbons. In: West, G. Heard, D.J., Nigel Caulkett, N., *Zoo and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 2ed. Iowa : Blackwell Publishing. 2014. p. 564-569.?

OLIVEIRA, C.M.B.; SAKATA, R.K.; ISSY, A.M. et al. Cetamina e Analgesia Preemptiva. *Rev Bras Anesthesiol*, v. 54, n. 5, p. 739 – 752, 2004.

PACHALY, J.R.; WERNER, P.R.; SCHIMANSKI, J.C. et al. Estresse por captura e contenção em animais selvagens. *Hora Vet.*, v. 13, n. 74, p. 47-52, 1993.

PONCE, F., FUKUSHIMA, A. Aspectos Farmacologicos e Toxicologicos da Cetamina: Uma Revisão de Literatura. *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, 2017.

POUGH, F.H.; JANIS, C.M.; HEISER, J.B. *A vida dos vertebrados*. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p.635

PRINTES, R.C.; LIESENFELD, M.V.A.; JERUSALINSKY, L. *Alouatta guariba clamitans* Cabrera, 1940: a new southern limit for the species and for Neotropical primates. *Neotropical Primates*, v. 9, n. 3, p. 118-121, 2001.

PULLEY, A.C.; ROBERTS, J.A.; LERCHE, N.W. Four preanesthetic oral sedation protocols for rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 35, p. 497–502, 2004.

RANKIN, D.C. Sedatives and Tranquilizers. In: Grimm, K.A., Lamont, A.L. Tranquilli, W.J. et al. In: Lumb and Jones *Veterinary anesthesia and analgesia*. 5ed. Iowa: Willey Blackwell.. p.198-203, 2015.

REVES, J.G. ;FRAGEN, R.J. ;VINIK, H.R. et al. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*, v. 62, n. 3, p. 310-324, 1985.

ROELOFSE, J., A.; JOUBERT, J.J.; SWART, L.C.; STANDER, I. An evaluation of the effect of oral ketamine and standard oral premedication in the sedation of paediatric dental patients. *J Dent Assoc S Afr.*, v. 51, n. 4, p. 197–201, 1997.

RYLANDS, A.B.; SPIRONELLO, W.R.; TORNISIELO, V.L.; LEMOS DE SÁ, R.M. et al. Primates of the rio Jequitinhonha valley, Minas Gerais, Brazil. *Primate Conservation*, v. 9, p. 100-109, 1988.

RZASA-LYNN, R.; GALINKIN, J.L. Naloxone dosage for opioid reversal: current evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf.*,v. 9, n. 1, p. 63– 88, 2018.

SAS University Edition: SAS 9.4 User's Guide. Cary, NC: SAS Institute Inc, 2017.

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

SELMI, A.L.; BARBUDO-SELMI, G.R.; MOREIRA, C.F., et al. Evaluation of sedative and cardiorespiratory effects of romifidine and romifidine butorphanol in cats. *J Am Vet Med Assoc.*, v. 221, p. 506–510, 2002.

SELMI A.L.; MENDES G.M.; FIGUEIREDO J.P. et al Comparison of medetomidine-ketamine and dexmedetomidine-ketamine anesthesia in golden-headed lion tamarins. *Can Vet J*, v. 45, n. 6, p. 481-485, 2004.

SELMI, J.P.; FIGUEIREDO, G.M.; MENDES, L.M.S. et al Infusão contínua de propofol em gatos pré-medicados com cetamina-midazolam. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 57, n. 3, p. 295-299, 2005.

SERPA, P.B.S. Avaliação de Parâmetros Hemogasométricos e Bioquímicos Durante Infusão Contínua de Detomidina em Equinos em Estação. Dissertação de Mestrado. UFRGS, Porto Alegre –RS, 2011.

SHURY, T. Physical capture and restraint. West, G. Heard, D.J., Nigel Caulkett, N., *Zoo and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 2ed. Iowa : Blackwell Publishing. 2014. p. 117.

SILVA, S.R.F. Farmacocinética do Diazepam. Dissertação (mestrado). 2013. 79f. Universidade Fernando Pessoa. Porto, Portugal.

SILVA, R.M.; MARQUES, J.C.B.; FERREIRRA, H.D. Dados preliminares sobre a dieta do Bugio Alouatta caraya (*Primates, Cebidae*) na área do Parque Zoológico de Goiânia- PZG. In: XXI CONGRESSO BRASILEIRO DE ZOOLOGIA. *Anais*.Porto Alegre., 1996. p. 216.

SILVA, E.; GARRIDO, A. G.; ASSUNÇÃO M.S.C. Avaliação da perfusão tecidual no choque. *Medicina: Ribeirão Preto*, v. 34, n. 1, p. 27-35, 2001.

SPINOSA, H.S., Górnjak, S.L., Bernardi, M.M. et al. Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 918.

SPRAKER, T. Stress and capture myopathy in artiodactylids. In: FOWLER, M.E. *Zoo & wild animal medicine*. 3th. ed. Philadelphia: Saunders, 1993. p. 481-487.

TALUKDER, H.; HIKASA, Y. Diuretic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v. 73, n. 3, p. 224–236, 1999.

VALADÃO C.A.A. Anestésicos dissociativos. In: FANTONI D.T.; CORTOPASSI S.R.G. (Eds.). *Anestesia em Cães e Gatos*. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2009. p.237-245.

VENN, R.M.; HELL, J.; GROUNDS, R.M. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Critical Care*, v. 4, p. 302-308, 2000.

VIRTANEN, R.; SAVOLA, J.M.; SAANO, V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral u2-adrenoceptors by atipamezole. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, v. 297, p. 190, 1989.

VIVIAN, J.A.; DEYOUNG, M.B.; SUMPTER, T.L. et al. kappa-Opioid receptor effects of butorphanol in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 290, n. 1, p. 259-265, 1999.

VOTAVA, M., HESS, L., SCHREIBEROVA, J. Short term pharmacological immobilization in macaque monkeys. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2011, 38, 490–493.

WILLIAMS, C.V.; GLENN, K.M.; LEVINE, J.F. et al Comparison Of The Efficacy And Cardiorespiratory Effects Of Medetomidine-Based Anesthetic Protocols in Ring-Tailed Lemurs (*Lemur Catta*). *Jornal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 34, n. 2, p. 163-170, 2003.

WHITTEM, T.; BETHS, T.; BAUQUIER, S.H. General pharmacology of anesthetic and analgesic drugs. In: Grimm, K.A., Lamont, A.L. Tranquilli, W.J. et al *Lumb & Jones Veterinary anesthesia and analgesia*. 5 ed. Iowa: Blackwell Scientific, 2015. p.198.

ZOMORODI, K., DONNER, A., SOMMA, J. et al. Population pharmacokinetics of midazolam administered by target controlled infusion for sedation following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1998; 89:1418-29

ZSIGMOND, E. K.; MATSUKI, A.; KOTHARY, S. P. Arterial Hypoxemia Caused by Intravenous Ketamine. *Anesthesia & Analgesia*, v. XX, n. XX, p. XX-XX, 1976.

ANEXO I – PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS DOS ANIMAIS ESTUDADOS

pH

ANIMAL	PROTOCOLO	M05	M30
1	K	7.283	7.282
6	K	7.362	7.379
7	K	7.298	
8	K	7.329	7.34
11	K	6.927	7.1
12	K	7.066	7.27
2	D	7.24	7.275
3	D	7.302	7.265
4	D	7.333	7.327
5	D	7.248	7.283
9	D	7.31	7.339
10	D	7.288	7.321

PaCO₂

ANIMAL	PROTOCOLO	M05	M30
1	K	45.1	61.5
6	K	51.7	50.2
7	K	46.5	
8	K	59.7	59
11	K	47.8	46.5
12	K	44	55.7
2	D	47.1	61.5
3	D	53.3	59.2
4	D	49.3	55.3
5	D	48	52.3
9	D	53.5	58.8
10	D	53	56.9

HCO₃

ANIMAL	PROTOCOLO	M05	M30
1	K	20.8	28.6
6	K	28.7	29.2
7	K	22.4	

8 K	31	31.6
11 K	10	14.8
12 K	12.2	25.6
2 D	19.9	28.1
3 D	25.7	26.5
4 D	25.9	28.8
5 D	20.1	24.1
9 D	26.5	31.6
10 D	25.4	29.8

LACTATO

ANIMAL	PROTOCOLLO	M05	M30
1	K	6.3	0.7
6	K	5	0.7
7	K	7.7	3.7
8	K	2.4	0.7
11	K	22.1	12.8
12	K	20.6	10.3
2	D	4.4	1.2
3	D	0.7	0.7
4	D	3.2	1.1
5	D	8.1	2.8
9	D	2.8	0.8
10	D	3.3	1