

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 21/06/2018.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**PARÂMETROS CLÍNICOS,
ELETROCARDIOGRÁFICOS, HEMATOLÓGICOS,
BIOQUÍMICOS E HEMOGASOMÉTRICOS EM PACAS
(Cuniculus paca - Linnaeus, 1766) SUBMETIDAS À
LAPAROSCOPIA, SOB CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA,
ANESTESIA GERAL E DOIS PROTOCOLOS ANALGÉSICOS**

**Ricardo Andres Ramirez Uscategui
Médico Veterinário**

2016

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**PARÂMETROS CLÍNICOS,
ELETROCARDIOGRÁFICOS, HEMATOLÓGICOS,
BIOQUÍMICOS E HEMOGASOMÉTRICOS EM PACAS
(*Cuniculus paca* - Linnaeus, 1766) SUBMETIDAS À
LAPAROSCOPIA, SOB CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA,
ANESTESIA GERAL E DOIS PROTOCOLOS ANALGÉSICOS**

Ricardo Andres Ramirez Uscategui

Orientador: Prof. Dr. Wilter Ricardo Russiano Vicente

Coorientador: Prof. Dr. Marcus Antonio Rossi Feliciano

**Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias - Unesp, Câmpus de
Jaboticabal, como parte das exigências para
a obtenção do título de Doutor em Cirurgia
Veterinária (Anestesiologia Clínica e
Experimental)**

R173p Ramirez Uscategui, Ricardo Andres
Parâmetros clínicos, eletrocardiográficos, hematológicos, bioquímicos e hemogasométricos em pacas (*Cuniculus paca* - Linnaeus, 1766) submetidas à laparoscopia, sob contenção farmacológica, anestesia geral e dois protocolos analgésicos / Ricardo Andres Ramirez Uscategui – – Jaboticabal, 2016
xi, 64 p. : il. ; 29 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016

Orientador: Wilter Ricardo Russiano Vicente

Coorientador: Marcus Antonio Rossi Feliciano

Banca examinadora: Márcia Rita Fernandes Machado, Rafael Ricardo Huppes, Leandro Zuccolotto Crivellenti, Roberto Thiesen
Bibliografia

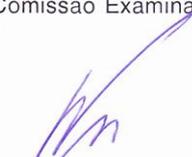
1. Roedores. 2. Midazolam. 3. Cetamina. 4. Metadona. 5. Tramadol. 6. Isoflurano. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

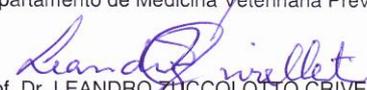
CDU 619:616-089.5:599.323

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

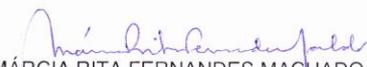
TÍTULO: PARÂMETROS CLÍNICOS, ELETROCARDIOGRÁFICOS, HEMATOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS E HEMOGASOMÉTRICOS EM PACAS (*Cuniculus paca*- Linnaeus, 1766) SUBMETIDAS À LAPAROSCOPIA, SOB CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA, ANESTESIA GERAL E DOIS PROTOCOLOS ANALGÉSICOS
AUTOR: RICARDO ANDRES RAMIREZ USCATEGUI
ORIENTADOR: WILTER RICARDO RUSSIANO VICENTE
CO-ORIENTADOR: MARCUS ANTÔNIO ROSSI FELICIANO

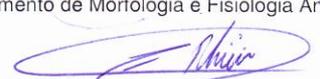
Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. WILTER RICARDO RUSSIANO VICENTE
Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Prof. Dr. LEANDRO ZUCCOLOTTO CRIVELLENTI
Departamento de Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais / UNIFRAN - Franca, SP


Prof. Dr. RAFAEL RICARDO HUPPES
Hospital / UNICESUMAR - Maringá, PR


Prof. Dr. MÁRCIA RITA FERNANDES MACHADO
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Pós-doutorando ROBERTO THIESEN
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 21 de junho de 2016.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

RICARDO ANDRES RAMIREZ USCATEGUI – filho de Roberto Ramirez Caro e Blanca Margarita Uscategui Rodriguez, nasceu em Bogotá D.C. - Colômbia, no dia 6 de agosto de 1984. Em fevereiro de 2007, formou-se como Médico Veterinário na Faculdade de Medicina Veterinária, da “Universidad de la Salle”, Bogotá, Colômbia. Nessa mesma faculdade fez residência em clínica e cirurgia de pequenos animais e trabalhou como monitor de anatomia comparada por três semestres (2006 – 2008). Em março de 2011 ingressou na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, da Universidade Estadual Paulista - Unesp, campêus de Jaboticabal, no Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária (Anestesiologia Clínica e Experimental), formando-se como mestre, sob a orientação do Prof. Dr. Wilter Ricardo Russiano Vicente, em julho de 2012. E imediatamente iniciou no mesmo programa, instituição e área o curso de doutorado sob a orientação do Prof. Wilter Ricardo Russiano Vicente e do Prof. Dr. Marcus Antonio Rossi Feliciano.

EPÍGRAFE

“O dia que decidi fazer tudo com esmero, dedicação e amor, vi quanto podia ser feliz no mundo e descobri quão importantes são aquelas pessoas que estão do teu lado, que te brindam à sua ajuda, seu apoio e quanta alegria proporciona à própria mente ver eles serem felizes”

“Aquilo que se faz por amor está sempre além do bem e do mal”
Friedrich Nietzsche

“Uma mente que tenha sido estirada por novas ideias nunca poderá recobrar sua forma original”
Albert Einstein

“Vocês riem de mim por eu ser diferente, e eu rio de vocês por serem todos iguais”
Bob Marley

“Liberte-se da escravidão mental ninguém além de você pode libertar sua mente”
Bob Marley

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho em primeiro lugar à memória da minha mãe Margarita Uscategui, de quem tenho saudades cada dia e quem me ensinou que o trabalho árduo nos permite alcançar as metas. E de meu queridíssimo avô Miguel Ramirez Espinosa de quem posso falar, adoraria ser a metade de ser humano que ele foi.

A meu pai, Roberto Ramirez, quem sempre tem sido peça fundamental do meu desenvolvimento e quem, com amor e carinho, forjou no meu coração o desejo de ser uma boa pessoa.

A minha velha Yudy Caro mulher poderosa, amor incondicional de mãe e exemplo de organização.

Aos meus irmãos Camilo, Mayra, Gina e Vale, os quais fazem parte dos meus objetivos e para quem quero ser um modelo.

Às minhas tias, Carmenza, Chavela, Martha, Luz, Amanda, Niyo e Norma, que se tornaram mais uma das minhas mães.

A minha amada e charmosa noiva Yury Tatiana Granja Salcedo, quem com amor e carinho me acompanho neste processo, brindando-me compreensão, paciência, apoio, felicidade e um desejo imenso de fazer nosso futuro juntos.

AGRADECIMENTOS

Ao grande chefe e orientador Prof. Dr. Wilter Ricardo Russiano Vicente, quem me empurra cada dia para fazer as coisas realidade e aporta um grão de sua sabedoria para nossas novas e inexperientes almas.

Ao chefinho Marcus Antônio Rossi Feliciano, com quem trabalhar tornou-se um prazer, quem me ajuda cada dia com todo o que preciso e quem acabou tornando-se um grande amigo.

Aos grandes amigos que está maravilhosa terra me deu e com os que cresci junto com muita felicidade respeito e entrega: Rafael Huppés, Felipe Barros, Leandro Nassar Coutinho, Ricardo Perecin Nociti e Victor Santos.

E claro está também às grandes amigas, que com sua doçura, trabalho, força e integridade, entraram no meu coração como irmãs e ajudaram muito neste processo: Vivian Tavares, Aline Eiko Kawanami, Luciana Padilha, Marina Brito, Aracelle Alves, Ana Paula Simões, Maricy Aparicio, Marjury Maronezi, Priscila Silva, Roberta Crivelaro e Edna Gomez.

Aos professores Andriago de Nardi, Paola Moraes, Mauricio Brun, Pedro Paulo Teixeira e Jorge Castro, por sempre me dar a oportunidade de aprender deles, ajudar em seus projetos, escrever nos seus livros, participar nas suas disciplinas e eventos e me fazer sentir como parte das suas equipes.

À equipe técnica da obstetrícia veterinária (SORA), meus queridíssimos amigos, que aportaram trabalho e esforço para todo o processo: nosso enfermeiro Arnildo, e Dona Isilda.

Ao Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV-UNESP, por facilitar a infraestrutura e equipamentos necessários.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) programa PEC-PG pela bolsa concedida e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro da pesquisa.

E por último aos ilustríssimos da banca do exame geral de qualificação: Profa. Dra. Tais Harumi de Castro Sasahara, Prof. Dr. André Escobar, Prof. Dr. Áureo Evangelista Santana e Prof. Dr. Evandro Zacché Pereira pelas suas importantes correções, apreciações e aportes.

SUMÁRIO

	Página.
CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	iv
RESUMO.....	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
1. CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	1
1.1 Introdução	1
1.2 Revisão De Literatura	2
1.2.1 Características Da Espécie	2
1.2.2 Variáveis Fisiológicas	4
1.2.3 Contenção Farmacológica.....	5
1.2.4 Anestesia Geral	8
1.2.5 Analgesia.....	10
1.2.6 Aspiração Folicular Videolaparoscópica (LOPU).....	13
1.3 Hipótese.....	14
1.4 Objetivo Geral	14
1.5 Objetivos Específicos	15
1.6 Referências.....	15
2. CAPÍTULO 2 – EXAME ELETROCARDIOGRÁFICO	25
Abstract.....	25
Resumo.....	25
Introduction	26
Materials and methods.....	26

Results	27
Discussion.....	28
Conclusions.....	29
Acknowledgements	29
References.....	29
3. CAPÍTULO 3 –CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA, ANESTESIA GERAL E ANALGESIA EM PACAS (<i>Cuniculus paca</i> - Linnaeus, 1766) SUBMETIDAS À LAPAROSCOPIA	32
Resumo.....	33
Introdução	34
Material e métodos.....	35
Aspetos éticos	35
Animais.....	35
Delineamento experimental.....	36
Protocolo experimental.....	36
Análise estatística.....	39
Resultados	40
Discussão.....	44
Agradecimentos	49
Referências.....	50
4. CAPITULO 4 – PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS EM PACAS (<i>Cuniculus paca</i>) SOB CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA E ANESTESIA GERAL .	55
Resumo.....	55
Introdução	56
Material e métodos.....	56
Aspetos éticos	56
Animais.....	56

Protocolo experimental.....	57
Análise estatística.....	58
Resultados	58
Discussão.....	59
Agradecimentos	62
Referências.....	62

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal

**CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS****CERTIFICADO**

Certificamos que o Protocolo nº 027420/11 do trabalho de pesquisa intitulado "**Aspiração folicular por videolaparoscopia e maturação oocitária *in vitro* em pacas (*Cuniculus paca* – Linnaeus, 1766) mantidas em cativeiro**", sob a responsabilidade do Prof. Dr. Wilter Ricardo Russiano Vicente está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação (COBEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), em reunião extraordinária de 18 de maio de 2012.

Jaboticabal, 21 de maio de 2012.


Prof. Dr. Andriago Barboza De Nardi
Coordenador - CEUA

PARÂMETROS CLÍNICOS, ELETROCARDIOGRÁFICOS, HEMATOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS E HEMOGASOMÉTRICOS EM PACAS (*Cuniculus paca* - Linnaeus, 1766) SUBMETIDAS À LAPAROSCOPIA, SOB CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA, ANESTESIA GERAL E DOIS PROTOCOLOS ANALGÉSICOS

RESUMO – Considerando a escassa informação disponível para a espécie *Cuniculus paca* que permita a adequação de um protocolo anestésico seguro para a aspiração folicular laparoscópica (LOPU) e a monitorização consciente dos parâmetros fisiológicos nestes pacientes, propôs-se avaliar a eficácia, os efeitos cardiorrespiratórios e sobre os constituintes celulares e bioquímicos sanguíneos, da associação de cetamina e midazolam para a contenção química, isofluorano para a manutenção anestésica e tramadol ou metadona para o controle da dor pós-operatória em pacas hípidas de cativeiro submetidas à LOPU. Oito animais foram submetidos a três protocolos experimentais com intervalo de 15 dias recebendo aleatoriamente 0,5 mg/kg de metadona, 5 mg/kg de tramadol ou placebo no período anestésico. Após contenção física, foi aplicada por via intramuscular a associação de 0,5 mg/kg de midazolam e 25 mg/kg de cetamina para contenção farmacológica (CF). Posteriormente, realizou-se indução e manutenção anestésica com isofluorano. Realizou-se exame eletrocardiográfico, análise de gases arteriais, dos constituintes celulares sanguíneos e das concentrações de proteínas plasmáticas (PPT), creatinina, alanina aminotransferase, sódio, potássio, cloreto e cálcio ionizado, após CF e ao final do procedimento cirúrgico. Os parâmetros frequência cardíaca (FC), e respiratória (fR), temperatura retal (TR), saturação da oxihemoglobina (SpO₂), pressão de CO₂ ao final da expiração (PE'CO₂), concentração de isofluorano expiratório (PE'ISO) e pressão arterial média (PAM) foram monitorados desde o CF e nas diferentes etapas da LOPU. A intensidade da dor nas 24 horas subsequentes à LOPU foi avaliada pela escala analógica visual (VAS). Os resultados foram comparados entre os tratamentos, momentos e períodos pelos testes de ANOVA e Friedman ($p < 0,05$). O tempo médio, para CF foi $3,7 \pm 1,53$ min e para recuperação anestésica 78 ± 18 min. O traçado eletrocardiográfico em DII apresentou QRS com polaridade positiva, precedido por onda P da mesma polaridade e seguida por onda T de polaridade variável. A frequência cardíaca média foi de 150 ± 17 bpm e o eixo elétrico cardíaco de $33,4 \pm 21,9^\circ$. Na anestesia geral foram observadas menores concentrações de hemoglobina, linfócitos, PPT, pH e maiores níveis de potássio, PaO₂, PaCO₂, HCO₃, BE e AGap. A FC, PAM e PE'CO₂, variaram em relação aos momentos cirúrgicos avaliados. A FC, PE'ISO e AGap foram menores nos grupos tratados com opióides. A PAM, PE'CO₂, PaCO₂, HCO₃ maiores nos animais tratados com metadona, enquanto a FC, SpO₂, e VAS menores. Em conclusão o protocolo de contenção farmacológica demonstrou ser adequado e seguro. Já a anestesia geral somada à ação do capnopneumoperitônio, conduzem à elevação da PAM e do potássio sanguíneo, redução da FC, hipercapnia, acidose respiratória, depleção dos parâmetros eritrocitários, linfócitos e PPT. A administração da metadona parece piorar estes efeitos adversos, com limitadas vantagens sobre a dor pós-operatória.

Palavras-chave: roedores, midazolam, cetamina, metadona, tramadol, isofluorano

CLINICAL, ELECTROCARDIOGRAPHIC, HEMATOLOGICAL, BIOCHEMICAL AND BLOOD GAS PARAMETERS IN SPOTTED PACA (*Cuniculus paca* - Linnaeus, 1766) SUBMITTED TO LAPAROSCOPIC, IN PHARMACOLOGIC RESTRAINT, GENERAL ANESTHESIA AND TWO ANALGESIC PROTOCOLS.

ABSTRACT – Given the limited information available in *Cuniculus Paca* that allows suitability and safe anesthetic protocol for laparoscopic ovum pick up (LOPU) and conscious physiological parameters monitoring in these patients, it was proposed to evaluate efficacy, cardiorespiratory, hematology and biochemical effects of ketamine/midazolam association chemical restraint, isoflurane anesthesia and tramadol or methadone for postoperative pain control in healthy, captivity pacas submitted to LOPU. Eight animals subjected to three experimental protocols with 15 days interval randomly receiving methadone 0.5 mg/kg, tramadol 5 mg/kg or placebo postinduction. After physical restraint midazolam 0.5 mg/kg plus ketamine 25 mg/kg was applied intramuscularly for pharmacological restraint (MFR). Anesthesia was induced and maintained with isoflurane. The electrocardiographic parameters, blood gas analysis, blood cell counts, plasma protein (PPT), creatinine, alanine aminotransferase, sodium, potassium, chloride and ionized calcium concentrations, were evaluated after MFR and at end of surgical procedure. Heart (HR), and respiratory rate (f_R), rectal temperature (TR), oxyhemoglobin saturation (SpO_2), End tidal CO_2 ($PE'CO_2$), isoflurane expiratory concentration ($PE'ISO$) and mean arterial pressure (MAP) were monitored from MFR and at LOPU stages. Pain intensity was evaluated for 24 hours after LOPU by visual analogic scale (VAS). The results were compared between treatments, moments and periods by Friedman and ANOVA tests ($p < 0.05$). Time for chemical restraint 3.7 ± 1.53 min and anesthetic recovery 78 ± 18 min. The electrocardiographic tracing in DII presented a QRS complex with positive polarity, preceded by same polarity P wave and proceeded by variable polarity T wave. Heart rate mean was 150 ± 17 bpm, and cardiac electrical axis $33.4 \pm 21.9^\circ$. In general anesthesia were observed lower hemoglobin, lymphocytes, PPT and pH concentrations and higher potassium, PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3 , BE and AGAP levels. HR, MAP and $PE'CO_2$ varied according surgical times. HR, $PE'ISO$ and AGap were lower in opioids treated groups. MAP, $PE'CO_2$, $PaCO_2$ and HCO_3 were higher in methadone treated animals, while HR, SpO_2 and VAS were lower. Conclusion, chemical restraint protocol proved to be safe and adequate. While general anesthesia plus capnopneumoperitoneum action, led to MAP and blood potassium increase, HR reduction, hypercapnia, respiratory acidosis, and depletion of red cell parameters, lymphocytes, PPT. The methadone administration seems to worsen these adverse effects, with limited advantages over post-operative analgesia.

Keywords: rodents, midazolam, ketamine, methadone, tramadol, isoflurane

LISTA DE TABELAS

	Página.
Tabela 1. Valores normais do quadro hemático em adultos de <i>Cuniculus paca</i>	5
Table 1. Healthy chemical restraint females <i>Cuniculus paca</i> electrocardiographic parameters (mean \pm standard error), range, and 95% Confidence interval (95% CI) in derivation DII.	27
Tabela 1. Valores médios \pm DP dos parâmetros hemogasométricos em fêmeas adultas de <i>Cuniculus paca</i>	43
Tabela 1. Valores médios \pm desvio padrão e intervalo de confiança dos componentes celulares e bioquímicos sanguíneos avaliados em fêmeas adultas de <i>Cuniculus paca</i>	59

LISTA DE FIGURAS

	Página.
Figura 1. Fêmea de <i>Cuniculus paca</i>	3
Fig. 1. Electrodes positioned in chemical restraint <i>Cuniculus paca</i> to perform electrocardiography exam.	27
Fig. 2. DII lead electrocardiography tracing in chemical restraint <i>Cuniculus paca</i> and its respective waves.	27
Figura 1. Mediana \pm IQR da A) Frequência cardíaca (FC) e (B) Pressão arterial média (PAM) em fêmeas de <i>Cuniculus paca</i>	41
Figura 2. Mediana \pm IQR da A) Frequência respiratória (fR) e (B) Saturação da hemoglobina pelo oxigênio da (SpO2) em fêmeas de <i>Cuniculus paca</i>	42
Figura 3. Mediana \pm IQR da A) Pressão de dióxido de carbono no final da expiração (PE'CO2) e B) concentração de isofluorano expirado (PE'ISO) em fêmeas de <i>Cuniculus paca</i>	43
Figura 4. Mediana \pm IQR do A) Score analgésico visual (VAS) e B) Porcentagem de pacientes sem necessidade de resgate analgésico, em fêmeas de <i>Cuniculus paca</i>	44

LISTA DE ABREVIATURAS

- 1O = Manipulação do ovário direito
1T = Inserção do primeiro trocáter
2O = Manipulação do ovário esquerdo
2T = Inserção do segundo trocáter
3T = Inserção do terceiro trocáter
AGap = ânion Gap
AINES = Antinflamatórios não esteroidais
ALT = Alanina aminotransferase
AST = Aspartato aminotransferase
Avf = Derivação aumentada perna esquerda
aVL = Derivação aumentada braço esquerdo
Avr = Derivação aumentada braço direito
BAS = Basófilos
BE = Excesso de bases
BID = A cada 12 horas
CAM = Concentração alveolar mínima
CF = Contenção farmacológica
CHCM = Concentração de hemoglobina corpuscular média
CI = Intervalo de confiança
Cmax = Concentração máxima plasmática
CON = Controle
CREAT = Creatinina
DI = Derivação unipolar I
DI = Desinsuflação abdominal
DII = Derivação unipolar II
DIII = Derivação unipolar III
DR = Dermorragia
ECG = Eletrocardiograma
EOS = Eosinófilos
FAZ = Fosfatase alcalina

FC = Frequência cardíaca

FiO₂ = Isoflorano diluído em oxigênio

fR = Frequência respiratória

HCM = Hemoglobina corpuscular média

HCO₃ = Concentração de bicarbonato

HCT = Hematócrito

HGB = Hemoglobina

HR = Frequência cardíaca

IC = Incisão cutânea

ID = Indução anestésica

IM = Intramuscular

IV = Intravenoso

LDH = Lactato desidrogenase

LINF = Linfócitos

LOPU = Aspiração folicular laparoscópica

MAG = Anestesia geral

MET = Metadona

MON = Monócitos

mV = Milivoltios

NB = Bastonetes

NS = Neutrófilos segmentados

PaCO₂ = Pressão parcial de dióxido de carbono

PAM = Pressão arterial média

PaO₂ = Pressão parcial de oxigênio

PE'CO₂ = Pressão de dióxido de carbono no final da expiração

PE'ISO = Concentração expiratória de isoflurano

PIV = Produção *in vitro* de embriões

PLAQ = Plaquetas

PmV = Amplitude em mV da onda P

PP = Instauração do capnopneumoperitônio

PPT = Proteína plasmática total

PRs = Duração em segundos do intervalo PR

Ps = Duração em segundos da onda P

QRS = Complexo de despolarização ventricular

QRSs = Duração do complexo QRS em segundos

QT = Intervalo QT

RBC = Contagem de eritrócitos

RmV = Amplitude em mV da onda R

SaO₂ = Saturação da oxihemoglobina

SID = A cada 24 horas

SNC = Sistema nervoso central

TA = tratamento analgésico

tC = Tempo em minutos transcorrido desde a injeção até a perda da reação postural de endireitamento (decúbito).

tM = Tempo em minutos transcorrido desde tC hasta os membros posteriores do animal não apresentar reação ao estímulo e ser transferido à caixa de transporte

Tmax = Tempo para atingir a concentração plasmática máxima

TmV = Amplitude em mV da onda T

TR = Temperatura retal

tRA = Tempo em minutos transcorrido desde o encerramento do isofluorano até, o levantamento da cabeça e até assumir a posição em estação quadrupedal

TRA = Tramadol

tRE = Tempo em minutos transcorrido desde o encerramento do isofluorano até, o levantamento da cabeça e assumir autonomamente a posição em decúbito esternal

tT = Tempo em minutos transcorrido desde tM até chegar ao centro de pesquisa

VAS = Escala analógica visual

VCM = Volume corpuscular médio

VPC = Extra-sístole ventricular

WBC = Contagem de leucócitos

δ = Receptores opióides delta

κ = Receptores opióides kappa

μ = Receptores opióides mu

1. CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1 Introdução

Os roedores compreendem a maior ordem dentro da classe dos mamíferos, contendo mais de 2000 espécies, e na América do Sul, encontra-se a maior população comparado com as outras regiões (LANGE; SCHMIDT, 2006). No Brasil, existem diferentes espécies desta ordem dentre as que se destacam, a paca (*Cuniculus paca*), a capivara (*Hydrochoerus hydrochaeris*) e a cutia (*Dasyprocta primnolopha*) como espécies filogeneticamente próximas e de interesse zootécnico (ÁVILA; MACHADO; OLIVEIRA, 2010).

A *Cuniculus paca*, antigamente denominada *Agouti paca* (QUEIROLO et al. 2008) é o segundo maior roedor da América do Sul (MATAMOROS, 1982), estando presente naturalmente desde o nordeste do México ao Paraguai, e desde o norte da Argentina até o sudeste do Brasil (SAINSBURY, 2003, LANGE; SCHMIDT, 2006; QUEIROLO et al. 2008). A caça indiscriminada a tem colocado como uma espécie em risco de desaparecer do seu habitat natural (IBAMA, 2013; IUCN, 2011). E por este motivo, no intuito de preservar a espécie, as unidades de conservação e reprodução comercial (LOURENÇO et al., 2008) tem incentivado a realização de estudos para obtenção de dados biológicos da espécie, principalmente no que se refere às características reprodutivas, clínicas, indicadores de saúde e de nutrição (BERLLAGO; CERQUEIRA, 1994; REDFORD, 1997).

Embora exista uma série de publicações descrevendo a anatomia (NELSON; SHUMP, 1978; BRAEKEVELT, 1993; OLIVEIRA et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2007; ORSI et al., 2009; ÁVILA; MACHADO; OLIVEIRA, 2010) e fisiologia reprodutiva da paca (MIGLINO et al., 2002; OLIVEIRA; MACHADO; CANOLA, 2003a; MONTES; CABRERA, 2006; GUIMARÃES et al. 2008; COSTA et al., 2010), estudos publicados que avaliem os parâmetros fisiológicos e possam servir como indicadores clínicos nesta espécie, limitam-se à descrição da frequência cardíaca, respiratória, temperatura corpórea, alguns valores hematológicos (ESTRADA; ESTRADA; POMPA, 2011; STRADIOTTI et al., 2015), avaliação radiológica dos membros pélvicos (ARAÚJO et al., 2010), exame ultrassonográfico do

abdômen (FELICIANO et al., 2014) e da fêmea gestacional (OLIVEIRA, MACHADO, CANOLA, 2003b).

Ainda é importante ressaltar que devido à natureza selvagem e a resposta exacerbada ao estresse desta espécie, sua manipulação e a maioria dos procedimentos para a avaliação fisiológica devem ser feitos com ajuda de fármacos que promovam a imobilização ou anestesia, principalmente em procedimentos invasivos (SMYTHE; BROWN DE GUANTI, 1995). Neste sentido algumas pesquisas têm sido publicadas avaliando protocolos de contenção farmacológica (PACHALY; WERNER, 1998; VILANI; BELERTINI; LUGARINI, 2004), sedação em pacas prenhas (OLIVEIRA; MACHADO; CANOLA, 2003b) e anestesia geral (OLIVEIRA et al., 2003). Livros especializados recomendam protocolos similares aos descritos nestes artigos (SMYTHE; BROWN DE GUANTI, 1995; PACHALY et al., 2001). Estes autores descrevem os protocolos como seguros já que não se evidenciam intercorrências clínicas e fazem algumas análises dos tempos, qualidade da sedação e respostas a estímulos, porém, nenhum avalia os efeitos sobre os sistemas orgânicos destes protocolos, nem descrevem os parâmetros fisiológicos monitorizados.

Considerando que são escassas as informações disponíveis sobre os parâmetros clínicos e fisiológicos em pacas sob contenção farmacológica ou anestesia geral; e dada a importância desta informação para o estudo fisiopatológico desta espécie, esta pesquisa foi desenvolvida para determinar os parâmetros clínicos, eletrocardiográficos, hematológicos, bioquímicos e hemogasométricos em fêmeas adultas de pacas, saudáveis, mantidas em cativeiro, sob contenção química com a associação de cetamina e midazolam, anestesia geral com isoflurano e dois protocolos analgésicos envolvendo o tramadol ou a metadona.

1.6 Referências

ABASS, M.; MOSBAH, E.; RIZK, A.; KARROUF, G.; ZAGHLOUL, A. Synergistic efficacy of tramadol and meloxicam on alleviation of pain and selected immunological variables after sciatic nerve ligation in rats. **International Journal of Veterinary Science and Medicine**, Cairo, v. 2, n. 1, p. 14-20, 2014.

ARAÚJO, F. A. P.; RAHAL, S. C.; DOICHE, D. P.; MACHADO, M. R. F.; VULCANO, L. C.; TEIXEIRA, C. R.; EL-WARRAK, A. O. Imaging studies of the hindlimbs of pacas. **Veterinary and comparative orthopaedics and traumatology: V.C.O.T**, Stuttgart, v. 23, p. 439–443, 2010.

ÁVILA, B. H. P.; MACHADO, M. R. F.; OLIVEIRA, F. S. Descrição anátomo-topográfica do coração da paca (*Agouti paca*). **Acta scientiae veterinariae**, Porto Alegre, v. 38, n. 2, p. 191-195, 2010.

BARROS, F.; USCATEGUI, R. A. R.; KAWANAMI, A.; COUTINHO, L.; XAVIER, V.; LIMA, M.; PADILHA, L.; TAVARES, V.; OLIVEIRA, M.; MACHADO, M.; VICENTE, W. Laparoscopic ovum pick-up in *Agouti paca*: a preliminary report. In: Annual Conference

of the European Society for Domestic Animal Reproduction (ESDAR), 17, 2013, Bologna. **Proceedings...**Reproduction in Domestic Animals, v. 48, s. 1, p. 100-100, 2013.

BERLLAGO, H. G.; CERQUEIRA R. Reproduction and growth of the opossum *Monodelphis domestica* (Mammalia: Didelphida) in Northeastern Brazil. **Journal of Zoology**, London, v. 232, p. 551-563, 1994.

BOZKURT, P. Use of tramadol in children. **Pediatric Anesthesia**, Oxford v.15, p.1041-1047, 2005.

BRAEKEVELT, C. R. Fine Structure of the Tapetum Lucidum of the Paca *Cuniculus paca*. **Acta Anatomica**, Basel, v. 146, p. 244-250, 1993.

CAGNARDI, P.; VILLA, R.; ZONCA, A.; GALLO, M.; BECCAGLIA, M.; LUVONI G. C.; VETTORATO, E.; CARLI, S.; FONDA, D.; RAVASIO, G. Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. **Research in Veterinary Science**, Londres, v.90, p. 503-509, 2011.

CARDOSO, F. T. S.; FEITOSA JÚNIOR, F. S.; DINIZ, B. L. M.; LUCENA, L. U.; SILVA JÚNIOR, J. R. Neuroleptoanalgesia associada à anestesia epidural com lidocaína e xilazina em cutias (*Dasyprocta aguti*). **Acta scientiae veterinariae**, Porto Alegre, v. 36, n. 2, p. 149-154, 2008.

CARDOZO, L. B.; COTES, L. C.; KAHVEGIAN, M. A.; RIZZO, M. F.; OTSUKI, D. A.; FERRIGNO, C. R.; FANTONI, D. T. Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. **BMC veterinary research**, London, v. 10, n. 194, p. 1-7, 2014.

CLOSE, B. R. Tramadol: does it have a role in emergency medicine? **Emergency Medicine Australasia**, Melbourne, v.17, p.73-83, 2005.

CODD, E.; SHANK, R. P.; SCHUPSKY, J. J., RAFFA R. B. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. **Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, Baltimore, v. 274, n. 3, p. 1263-1270, 1995.

COHEN, R.V.; PINHEIRO FILHO, J.C.; SCHIAVON, C.A.; CORREA, J.L.L.; Alterações sistêmicas e metabólicas da cirurgia laparoscópica. **Revista Brasileira de Videocirurgia**, Rio de Janeiro, v. 1, n.2, p.77-81, 2003.

COSTA, G. M. J.; LEAL, M. C.; FERREIRA, A. C. S.; GUIMARÃES, D. A.; FRANÇA, L. R. Duration of Spermatogenesis and Spermatogenic Efficiency in 2 Large Neotropical Rodent Species: The Agouti (*Dasyprocta leporina*) and Paca (*Agouti paca*). **Journal of Andrology**, Philadelphia, v. 31, n. 5, p. 489–499, 2010.

COX, S.; MARTIN-JIMENEZ, T.; VAN AMSTEL, S.; DOHERTY T. Pharmacokinetics of intravenous and intramuscular tramadol in Llamas. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, Oxford, v.34, p. 259-264, 2010.

CREDIE, R. G.; TEIXEIRA NETO, F. J.; FERREIRA, T. H.; AGUIAR, A. J.; RESTITUTTI, F. C.; CORRENTE, J. E. Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, Oxford, v. 37, p. 240-249, 2010.

DE CASTRO, V. B.; SCHAFFER, D. P. H.; NETO, F. A. D.; DE SOUSA, É. A. P.; SANTANA, V. S. Anestesia peridural com lidocaína e morfina em cutia (*dasyprocta aguti*): relato de caso. In: **C O N B R A V E T**, 40, 2013, Salvador. **Resumos...** Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 12, n. 1, 2014.

DUARTE, L.T.D.; SARAIVA, R.S. Imobilidade: Uma ação essencial dos anestésicos inalatórios. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v.55, n.1, p.100-117, 2005.

DYSON, D. H. Perioperative Pain Management in Veterinary Patients. **Veterinary clinics of north america: small animal practice**, Philadelphia, v.38, p.1309-1327, 2008.

EGGER, C. M.; SOUZA, M. J.; GREENACRE, C. B.; COX, S. K.; ROHRBACH, B. W. Effect of intravenous administration of tramadol hydrochloride on the minimum alveolar concentration of isoflurane in rabbits. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 70, n. 9, p. 945-949, 2009.

EISENBERG, J. F.; REDFORD, K. H. **Mammals of the Neotropics: The Central Neotropics**. Chicago: The University of Chicago Press, 1999. v. 3, p. 462-463.

ESTRADA, G. C. A.; ESTRADA, C. G. E.; POMPA, A. Indicadores morfo-fisiológicos de la especie *Agouti paca* en cautiverio. **Momentos de Ciencia**, Florencia, v. 8, n.2, p. 102-105, 2011.

FARVER, T. B.; ILKIW, J. E.; IMAI, A.; STEFFEY, E. P. Assessment of isoflurane-induced anesthesia in ferrets and rats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 60, n. 12, p. 1577-1583, 1999.

FELICIANO, R.M.A.; BARROS, F.F.; COUTINHO, L.; BRITO, M.; USCATEGUI, R.A.; SANTOS, V.C.; ALMEIDA, V.T.; KAWANAMI, A.E.; NOCITI, R.P.; MACHADO, M.F.; VICENTE, W.R.R. Conventional and Doppler Abdominal Ultrasonography in Pacas (*Cuniculus paca*). **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 42, n. 1, 2014, p. 1-6

FERNANDEZ, D. S. **Morfologia do trato reprodutor masculino de capivara: estudo das glândulas anexas à uretra**. 2003. 61 f. Dissertação (Mestrado em Anatomia dos Animais Domésticos) – Universidade de São Paulo, São Paulo. 2003.

FISHMAN, S. M.; WILSEY, B.; MAHAJAN, G.; MOLINA, P. Methadone reincarnated: novel clinical applications with related concerns. **Pain Medicine**, Philadelphia, v.3, p.339-348, 2002.

FLECKNELL, P. Anaesthesia and analgesia for rodents and rabbits. In: LABER-LAID, K.; SWINDLE M. M.; FLECKNELL, P. (Ed.), **Handbook of rodent and rabbit medicine**, Philadelphia: Elsevier, 1996, p. 227-228.

FOWLER, M.E. Restraint. In:_____ . **Zoo & wild animal medicine**. 2. ed., Philadelphia: W.B. Saunders, 1986. p. 38-50.

FUENTES, J. M.; HANLY, E. J.; BACHMAN, S. L.; AURORA, A. R.; MAROHN, M. R.; TALAMINI, M. A. Videoendoscopic endotracheal intubation in the rat: a comprehensive rodent model of laparoscopic surgery. **The Journal of Surgical Research**, Philadelphia, v. 122, p. 240-248, 2004.

GAERTNER, D. J.; HALLMAN, T. M.; HANKENSON, F. C.; BATCHELDER, M. A. Anesthesia and Analgesia for Laboratory Rodents. In: FISH, R. E.; BROWN, M. J.; DANNEMAN, P. J.; KARAS, A. Z. **Anesthesia and analgesia in laboratory animals**, 2 ed., St. Lois: Elsevier, 2008, cap. 10, p. 239-297.

GIORGI, M.; DEL CARLO, S.; LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, B. KOWALSKI, C. J.; SACCOMANNI G. Pharmacokinetics of tramadol and metabolites after injective administrations in dogs. **Polish journal of veterinary sciences**, Olsztyn, v. 13, n. 4, p. 639-644, 2010.

GONZÁLEZ A. C.; PEREIRA, J. L. E. SNC. Anestésicos generales inyectables. In: Botana, L.M.; Landoni, F. M.; Martín-Jiménez, T. **Farmacología y Terapéutica Veterinaria**. Madrid: McGraw Hill - Interamericana, 2002, p.195-207.

GORMAN, A. L.; ELLIOTT, K. J.; INTURRISI, C. E. The d- and l- isomers of methadone bind to the noncompetitive site on the N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. **Neuroscience Letters**, New York, v.223 p.5-8, 1997.

GOURLAY, G. K.; WILSON, P. R.; GLYNN, C. J. Methadone produces prolonged postoperative analgesia. **British Medical Journal**, London, v.284, p.630-631, 1982.

GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A. Clinical Pharmacology. In: WEST, G.; HEARD, D.; CAULKETT, N. **Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia**. Ames: Blackwell Publishing, 2007, cap. 1, p. 3-36.

GUIMARÃES, D. A. A.; BASTOS, L. V.; FERREIRA, A. C. S.; LUZ-RAMOS, L. S.; OHASHI, O. M.; RIBEIRO, H. L. Características reprodutivas da paca fêmea (*Agouti paca*) criada em cativeiro. **Acta Amazonica**, Manaus, v. 38, n. 3, p. 531-538, 2008.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. **Veterinary Anaesthesia**. 11ª Ed. London: Elsevier, 2014, p. 135-137.

HEARD, D. J. Anesthesia, Analgesia, and Sedation of Small Mammals. In: CARPENTER, J. W.; QUESENBERRY, K. E. (Ed.), **Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery**, 2ª Ed, St. Louis: Saunders, 2003, p. 356-368.

HOUMES, R. J. M.; VOETS, M. A.; VERKAAIK, A.; ERDMANN, W.; LACHMANN, B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. **Anesthesia and analgesia**, Cleveland, v.74, p.510-514, 1992.

HOWARD, J. G. Assisted reproductive techniques in nondomestic carnívores. In: FOWLER, M. E.; MILLER, R. E. **Zoo and wild animal medicine**. 4. ed. Philadelphia: Saunders, 1999. cap. 43, p. 449-457.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS (IBAMA). Disponível em: <http://www.ibama.org.br>. Acesso em: 21 mar. 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS (IBAMA). Portaria nº 17 de 15 de outubro de 1997. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br/fauna/legislacao/port_117_97.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2011.

IUCN Red List of Threatened Species. Versão 2011.1. Disponível em: <<http://www.iucnredlist.org/apps/redlist/details/699/0>>. Acesso em: 10 nov. 2011.

JOHNSTON M. S. Clinical approaches to analgesia in Ferrets and Rabbits. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, New York, v.14 n.4, p.229-235, 2005.

KAYSER, V.; BESSON, J. M.; GUILBAUD, G. Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rats. **European Journal of Anaesthesiology**, Cambridge, v.224, p.83-88, 1992.

KISSIN, I. Preemptive analgesia. **Anesthesiology**, Belle Mead, v.93, p.1138-1143, 2000.

KO, J. C. H.; ABBO, L. A.; WEIL, A. B. JOHNSON, B. M.; INOUE, T. PAYTON, M. E. Effect of orally administered tramadol alone or with an intravenously administered opioid on minimum alveolar concentration of sevoflurane in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Chicago, v.232, n.12, p.1843-184, 2008.

KÜCKÜK, A.; KADIOGLU, Y.; ÇELEBI, F. Investigation of the pharmacokinetics and determination of tramadol in rabbit plasma by a high-performance liquid chromatography–diode array detector method using liquid–liquid extraction. **Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences**, Amsterdam, v. 816, 203-208, 2005.

LAMONT, L. A. Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine. **Veterinary clinics of north america: small animal practice**, Philadelphia, v.38, p.1187-1203, 2008.

LANGE, R. R.; SCHMIDT, E. M. S. Rodentia – Roedores Silvestres (Capivara, Cutia, Paca, Ouriço). In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. **Tratado de Animais Selvagens – Medicina Veterinária**. São Paulo: Roca, 2006. cap. 29, p. 475-491.

LIMA W.C.; LIMA D.A.S.D.; RODRIGUES M.C.; QUESSADA A.M.; ÚLTIMO A.P.; PINHEIRO B.C. Prolapso retal em cutia (*Dasyprocta aguti*) - Relato de caso. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 4, p. 409-411, 2014.

LING, G. S. F.; UMANS, J. G.; INTURRISI, C. E. Methadone: Radioimmunoassay and pharmacokinetics in the rat. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, Baltimore, v. 217, p. 147-151, 1981.

LOURENÇO, R. F. S.; DIAS, R. S.; GOMES, A. P. A criação de paca (*Agouti paca*) como alternativa de diversificação de produção e renda em Minas Gerais. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Economia, Administração e Sociologia Rural, 46, 2008, Rio Branco. **Resumos...** Rio Branco: SOBER, 2008, p.15.

LUZ, L. C.; SANTOS, F. R. B.; JUNIOR, D. S. A.; SALOMÃO, A.; LACERDA, O.; LANGE, R. R.; VILANI, R. G. D'O. Influência da pluviosidade ambiental na contenção farmacológica de capivaras (*hydrochoerus hydrochaeris*). **ARS VETERINARIA**, Jaboticabal, v.30, n.3, p. 29, 2014.

MARANO, G.; GRIGIONI, M.; TIBURZI, F.; VERGARI, A.; ZANGHI F. Effects of Isoflurane on Cardiovascular System and Sympathovagal Balance in New Zealand White Rabbits. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, New York, v. 28, n. 4, p. 513-518, 1996.

MARSHALL, B. E. Isoflurane: A review. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.55, p.559-576, 1981.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 326.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI D. A. Comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, Oxford, v.30, p.220-228, 2003.

MATAMOROS, Y. **Notas sobre la biología del tepezcuinte, *cuniculus paca*, brisson, (Rodentia: *Dasyproctidae*) en cautiverio**. San Jose: Brenesia, 1982. p. 71-82.

MIGLINO, M. A.; CARTERB, A. M.; DOS SANTOS FERRAZ, R. H.; FERNANDES MACHADO, M. R. Placentation in the Capybara (*Hydrochaerus hydrochaeris*), Agouti (*Dasyprocta aguti*) and Paca (*Agouti paca*). **Placenta**, London, v. 23, n.5, p. 416-428, 2002.

MOINICHE, S.; KEHLET, H.; DAHL J. B. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. **Anesthesiology**, Belle Mead, v.96, p.725-741, 2002.

MONTES, P. R. C.; CABRERA, B. E. A. Actividad ovárica del tepezcuintle *Agouti paca* (Rodentia: Agoutidae) en cautiverio. **Revista de biología tropical**, San José, v. 54, n. 3, p. 903-912, 2006.

MOREIRA, J.R.; MACDONALD, D.W. Técnicas de manejo de capivaras e outros grandes roedores na Amazônia. In: Vallades-Pádua, C.; Bodmer, R. E; Wellen J. L. **Manejo e Conservação de Vida Silvestre no Brasil**. Belém: Sociedade Civil Mamirauá: MCT-CNPq, 1997, cap. p. 186-213.

MORGAN, G. E.; MIKHAIL, M. S. Inhalation anesthetics. In: MORGAN, G. E.; MIKHAIL, M. S.; MURRAY, M. J. **Clinical Anesthesiology**. 2. ed. Stamford: Appleton and Lange, 1996. cap. 7, p. 109-127.

MUIR, W. W.; MASON, D. Cardiovascular System. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Feabiger, 1996. cap. 5, p. 62-114.

MYERS D. Tramadol. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, Philadelphia, v. 14, n. 4, p. 284-287, 2005.

NELSON, T. W.; SHUMP, K. A. Cranial Variation and Size Allometry in *Agouti paca* from Ecuador. **Journal of Mammalogy**, Oxford, v. 59, n. 2, p. 387-394, 1978.

NOGUEIRA, T. M. R. **Alguns parâmetros fisiológicos e reprodutivos da paca (*Agouti paca*, Linnaeus, 1766), em cativeiro**. 1997, 131 f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, 1997.

NOWAK, R. M.; PARADISO, J. L. Rodentia; Dasyproctidae; Genus *Agouti*. In: _____. **Walker's mammals of the world**. 4. ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. 1983. p. 817-818.

O'LEARY E.; HUBBARD, K.; TORMEY, W.; CUNNINGHAM, A.J. Laparoscopic cholecystectomy: hemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. **British Journal of Anaesthesia**, London, v.77, p. 640-644, 1996.

OLIVA, V. N. L. S. Anestesia Inalatória. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. cap. 16, p. 174-183.

OLIVEIRA F. S.; MACHADO M. R. F.; CANOLA J. C. Handling of female pacas (*Agouti paca*, Linnaeus, 1766) for ultrasound pregnancy detection. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 40, p 69-72, 2003b.

OLIVEIRA F. S.; MACHADO M. R. F.; CANOLA J. C. Real time B-mode ultrasound in pacas pregnancy (*Agouti paca*, Linnaeus, 1766). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 40, p 73-78, 2003a.

OLIVEIRA F. S.; TONIOLLO, G. H.; MACHADO M. R. F.; PAURA, D. Hemi-ovariossalpingohisterectomia em pacas prenhes e posterior ocorrência de prenhez (*Agouti paca*, Linnaeus, 1766). **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, n. 3, p 547-551, 2003.

OLIVEIRA F.S.; CANOLA J.C.; MACHADO M.R.F.; CAMARGO M.H.B. Descrição anátomo-radiográfica do esqueleto apendicular da paca (*Agouti paca*). **Acta scientiae veterinariae**, Porto Alegre, v. 35, p. 83-87, 2007.

OLIVEIRA, F. S.; CANOLA, J. C.; OLIVEIRA, P. T.; PÉCORA, J. D.; CAPELLI, A. Anatomoradiographic Description of the Teeth of Pacas Bred in Captivity (*Agouti paca*,

Linnaeus, 1766). **Anatomia, histologia, embryologia**, Berlin, v. 35, p. 316–318, 2006.

OLIVEIRA, F. S.; FERNANDES MACHADO, M. R.; MIGLINO, M. A.; NOGUEIRA, T. M. Gross anatomical study of the aortic ARC branches of the paca (*Agouti paca*, Linnaeus, 1766). **Brazilian journal of veterinary research and animal science**, São Paulo, v. 38, n. 3, p. 103-105, 2001.

ORSI, A. M.; SIMOES, K.; DOMENICONI, R. F.; DA CRUZ, C.; MACHADO, M. R. F.; FILHO, J. G. Vas deferens surface epithelium of *Agouti paca*: fine structural features. **International journal of morphology**, Temuco, v. 27, n. 1, p. 89-96, 2009.

PACHALY, J. R.; ACCO, A.; LANGE, R. R.; NOGUEIRA, T. M. R.; NOGUEIRA, M. F.; CIFFONI, E. M. G. Order Rodentia (Rodents). In: FOWLER, M. E.; CUBAS, Z. S. **Biology, Medicine, and Surgery of South American Wild Animals**. Iowa: Iowa State University Press, 2001, p. 225-237.

PACHALY, J. R.; MONTEIRO FILHO, E. L. A.; WERNER, P. R.; GIOVANELLLI, D. F.; CONTI, J. B.; WOSIACKI, S. R.; BELETTINI, S. T.; VOLTARELLI-PACHALY, E. M. Cetamina, xilazina e atropina, em doses calculadas por extrapolação alométrica interespecífica, para contenção farmacológica da Cutia (*Dasyprocta azarae*). **Arquivos de ciências veterinárias e zoologia da UNIPAR**, Umuarama, v. 17, n. 1, p. 11-26, 2014.

PACHALY, J. R.; WERNER, P. R. Restraint of the Paca (*Agouti paca*) with Ketamine Hydrochloride, Acetylpromazine Maleate, and Atropine Sulfate. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 29, n. 3, p. 303-306, 1998.

PACHALY, J.R. **Estudo da utilização da associação cloridrato de cetamina, maleato de acetilpromazina e sulfato de atropina na contenção de Agouti paca (Linnaeus, 1766) [RODENTIA: MAMMALIA]**. 1992. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1992.

PEREIRA, D. A.; MARQUES, J. A.; BORGES, P. A.; BATISTA, P. A. C. S.; OLIVEIRA, C. A.; NUNES, N.; LOPES, P.C.F. Efeitos cardiorrespiratórios da metadona, pelas vias intramuscular e intravenosa, em cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 65, p. 967-974, 2013.

PESSOA, C. A. Rodentia – Roedores de Companhia (*Hamster*, Gerbil, Cobaia, Chinchila, Rato). In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. **Tratado de Animais Selvagens – Medicina Veterinária**. São Paulo: Roca, 2006. Cap. 28, p. 432-474.

PORTILLA, E.; GARCÍA, D.; RODRÍGUEZ-REYNOSO, S.; CASTAÑÓN, J.; RAMOS, L.; LARIOS, F. Arterial Blood Gas Changes in New Zealand White Rabbits During Carbon Dioxide-Induced Pneumoperitoneum. **Laboratory animal science**, Memphis, v. 48, p. 398-400, 1998.

QUEIROLO, D.; VIEIRA, E.; EMMONS, L.; SAMUDIO, R. *Cuniculus paca*. In: **IUCN Red List of Threatened Species**, Versão 2011.2., 2008. Disponível em: <<http://www.iucnredlist.org/apps/redlist/details/699/0>>. Acesso em: 10 nov. 2011.

RADBRUCH, L.; GROND, S.; LEHMANN, K. A. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. **Drug Safety**, Auckland, v.15, n.1, p.8-29, 1996.

RAFFA, R. B.; FRIDERICHS, E.; REIMANN, W.; SHANK, R. P.; CODD, E. E.; VAUGHT, J. L. Opioid and non opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. **Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, Baltimore, v.260, p.275-285, 1992.

REDFORD, K. H. A floresta vazia. In: VALLADARES-PADUA, C.; BODMER, R. (ed). **Manejo e conservação de vida silvestre no Brasil**. Sociedade Civil Mamirauá: MCT-CNPq, 1997, p. 1 – 22.

REID, F. A. **A Field Guide to the Mammals of Central and Southeast Mexico**. New York: Oxford University Press, 1997. p. 244-245.

ROHRER BLEY, R. C.; NEIGER-AESCHBACHER, G.; BUSATO, A.; SCHATZMANN, U. Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of postoperative pain. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, Oxford, v.31, p.175-182, 2004.

SACERDOTE, P. BIANCHI, M.; GASPANI, L.; MANFREDI, B.; MAUCIONE, A.; TERNO, G.; AMMATUNA, M.; PANERAI, A. E. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. **Anesthesia and analgesia**, Cleveland, v.90, p.1411-1414, 2000.

SAINSBURY, A. W. Rodentia (Rodents). In: FOWLER, M. E.; MILLER, R. E. **Zoo and wild animal medicine**. 5. ed. Philadelphia: Saunders, 2003. cap. 43, p. 420-442.

SCHAUER, P.R. Physiologic consequences of laparoscopic surgery. In: EUBANKS, W.S; SWANSTROM, L. L.; SOPER, N. J. **Mastery of laparoscopic surgery**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p 22-38.

SHARMA, K.C.; BRANDSTETTER, R.D.; BRENSILVER, J.M. Cardiopulmonary physiology and pathophysiology as a consequence of laparoscopic surgery. **The Chest**, Chicago, p.110: 810-815, 1996.

SHILO, Y.; BRITZI, M.; EYTAN, B.; LIFSCHITZ, T.; SOBACK, S.; STEINMAN, A. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, Oxford, v.31, p. 60-65, 2007.

SHORT, C .E. (Ed.), **Principles and practice of veterinary anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. cap. 4, p.34-37.

SMYTHE, N.; BROWN DE GUANTI, O. La domesticación y cría de la Paca (*Agouti Paca*). **Guía de Conservación #26**. Roma: FAO, 1995, p. 54-69.

SOUZA M. J.; COX S. K. Tramadol Use in Zoologic Medicine. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, Philadelphia, v.14, p.117-130, 2011.

STRADIOTTI, C. G. P.; LOPES, G. L.; STRADIOTTI JÚNIOR, D.; COSER, A. C.; RANGEL, C. C.; RODRIGUES, T. F.; ALMEIDA, F. M. Estudo hematológico de pacas sob condições de cativeiro. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 3, p. 227-232, 2015.

STRUTHERS, A.D.; CUSCHIERI, A. Cardiovascular consequences of laparoscopic surgery. **The Lancet**, London, v.15, p.568-70, 1998.

TASAKA, A. C. Antiinflamatórios não-esteroidais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 273-285.

THOMASY, S. M.; PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E.; STANLEY, S.D. Pharmacokinetics of lidocaine and its active metabolite, monoethylglycinexylidide, after intravenous administration of lidocaine to awake and isoflurane-anesthetized cats. **American journal of veterinary researchs**, Chicago, v. 66, p. 1162-1166, 2005.

VILANI, R.G.O.C.I; BELERTINI, S.T. I; LUGARINI, C. Associação de midazolam ao cloridrato de cetamina e cloridrato de xilazina para contenção farmacológica de pacas (Agouti paca). **Braz J vet Res anim Sci**, v.41supl, 2004.

USCATEGUI, R. A. R.; BARROS, F. F. P. C.; KAWANAMI, A. E.; CRIVELARO, R. M.; BRITO, M. B. S.; COUTINHO, L. N.; VICENTE, W. R. R. Ketamine midazolam restraint and isoflurane anesthesia of the agouti paca – Pilot study. In: WORLD VETERINARY CONGRESS, 31., 2013, Praga. **Proceedings...** Praga: WVS, 2013a.

USCATEGUI, R. A. R.; TIOSSO, C. F.; MORO, J. V.; FELICIANO, M. R.; COUTINHO, L. N.; VICENTE, W. R. R. Preemptive methadone or tramadol for control of postoperative pain in canine ovariohysterectomy and mastectomy. In: Annual Conference of the European Society for Domestic Animal Reproduction (ESDAR), 17, 2013, Bologna. **Proceedings...** Reproduction in Domestic Animals, v. 48, p. 124-124, 2013b.

WRIGHT, M. Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 180, p. 1462–1471, 1982

XIAO, Y.; SMITH, R. D.; CARUSO, F. S.; KELLAR, K. J. Blockade of rat $\alpha 3\beta 4$ nicotinic receptor function by methadone, its metabolites, and structural analogs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v.299, p.366-371, 2001.

YARTO-JARAMILLO, E. Rodentia. In: MILLER, R. E.; FLOWLER, M. **Fowler's Zoo and Wild Animal Medicine**, ed. 8, St. Lois: Elsevier, 2012, cap. 42, p. 384-422.