

**Sharlenne Leite da Silva Monteiro**

**EFEITOS DO ATIPAMEZOL E DA IOIMBINA ISOLADOS OU EM  
ASSOCIAÇÃO COM A NALOXONA NA REVERSÃO  
ANESTÉSICA DE MACACOS BUGIOS (*Alooutta guariba  
clamitans*) (CABRERA, 1940) ANESTESIADOS COM  
METADONA, DEXMEDETOMIDINA E CETAMINA S(+).**

Tese apresentada junto ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Veterinária para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Ass. Dr. Carlos Roberto Teixeira.

Botucatu – SP

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Monteiro, Sharlenne Leite da Silva.

Efeitos do atipamezol e da ioimbina isolados ou em associação com a naloxona na reversão anestésica de macacos bugios (*Aloatta guariba clamitans*) (CABRERA, 1940) anestesiados com metadona, dexmedetomidina e cetamina S(+)  
/ Sharlenne Leite da Silva Monteiro. - Botucatu, 2015

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Carlos Roberto Teixeira

Capes: 50501011

1. Primatas não humanos. 2. Inibidores químicos. 3. Anestesia veterinária. 4. Opióides. 5. Anestésicos - Efeito fisiológico. 6. Macaco.

Palavras-chave: Agonistas; Antagonistas; Opióides; Primatas.

O presente trabalho foi escrito no “formato de publicação” conforme Portaria do Diretor nº 39, de 7 de abril de 2005, que estabelece normas para elaboração de dissertações e teses no Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Veterinária da FMVZ – UNESP – Botucatu.

Nome do autor: Sharlenne Leite da Silva Monteiro

Título: **EFEITOS DO ATIPAMEZOL E DA IOIMBINA ISOLADOS OU EM ASSOCIAÇÃO COM A NALOXONA NA REVERSÃO ANESTÉSICA DE MACACOS BUGIOS (*Alooutta guariba clamitans*) (CABRERA, 1940) ANESTESIADOS COM METADONA, DEXMEDETOMIDINA E CETAMINA S(+).**

### **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Ass. Dr. **Carlos Roberto Teixeira**  
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária FMVZ - UNESP –  
Botucatu  
Presidente e Orientador

---

Prof. Dr. Titular Stelio Pacca Loureiro Luna  
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária  
FMVZ – Unesp – Botucatu

---

Dra. Lídia Mitsuko Matsubara  
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária  
FMVZ – Unesp – Botucatu

---

Profa. Dra. Helcya Mime Hulse  
UNICENTRO – Guarapuava-PR

---

Profa. Dra. Eliana Reiko Matushima  
Universidade de São Paulo - USP

Dedico à Maria Pureza (avó), Evelyn  
Leite (prima) e Marcos Vinicius  
Tranquilim (amigo) (*in memoriam*)

## **AGRADECIMENTOS**

---

*“Senhor, quero dar-te graças de todo o coração e falar de todas as tuas maravilhas. Em ti quero alegrar-me e exultar, e cantar louvores ao teu nome, ó Altíssimo. Quando os meus inimigos contigo se defrontam, tropeçam e são destruídos. Pois defendeste o meu direito e a minha causa; em teu trono te assentaste, julgando com justiça”. (Salmo 9). Obrigada meu Deus por tudo!*

É impressionante como, para alcançar determinados objetivos, temos de passar por inúmeras dificuldades, como ficar longe das pessoas que mais amamos. Foram longos anos de superação e aprendizado, não só na anestesiologia veterinária, mas, também, na vida pessoal e só consegui graças ao apoio familiar, dos meus pais, Valfredo e Edjane, e meus irmãos, Aníbal e Rayra, que são meu alicerce, meu exemplo, devo tudo isso a vocês, a saudade só aumenta o amor que sinto por todos, obrigada por sempre estarem comigo.

Agradeço a meus avós, meus tios e tias, primos e primas, a minha cunhada querida (Pureza) e a meu sobrinho (João Matheus).

Deus, na sua bondade infinita, coloca pessoas em nossas vidas para conseguirmos superar essa saudade da família, fiz amigos queridos aos quais não possuo palavras para agradecer.

Em Botucatu, Luíza, Lídia, Lívia, Queijo, Natalie, Maíra, Carolina, Anny, Carla, Raíssa, Leila, Nádia, os alagoanos (Givaldo, Anderson, Lucas, Anthony e Gabriel) e outros tão queridos quantos, mas um em especial, Ramiro Dias Neto, não conseguiria concluir esta tese sem a sua participação, elaboração e presença. Você, sem dúvidas, é mais que um amigo, é um irmão.

E em Guarapuava, pude contar com os amigos Zara, Ricardo, Adriano, Meire, Marcão (*in memoriam*), Liane, Helcya, Fátima, Giu, Katherinne, Mariana, Kate e Ana, gestos de carinho, atenção e delicadeza, tanto na forma de ser como em suas ações, que fazem perceber quanto vocês são especiais na minha vida.

A todos os professores da FMVZ da UNESP de Botucatu por todos os conselhos, conhecimento transmitido, credibilidade e confiança.

Ao Prof. Carlos Roberto Teixeira, que não poupou esforços para ajudar no doutorado, aceitando-me como orientada mesmo a distância. Obrigada pelo carinho, amizade e, principalmente, incentivo e compreensão. Essa vitória é por você que confiou em mim!

Ao Prof. Stelio Luna, sempre muito atencioso e solícito, contribuindo para o meu aprimoramento profissional com o envio de sugestões e auxílios.

À Prof.<sup>a</sup> Sheila Canevese Rahal um exemplo de competência, obrigada pela sua ajuda e atenção.

Não poderia deixar de reconhecer a ajuda dos funcionários do CEMPAS, Renato, Seu Irineu e Georgete, que foram de extrema importância para a conclusão deste doutorado.

Aos residentes do CEMPAS, que compartilharam seus conhecimentos de forma altruística, tendo em mente a sincera intenção de contribuir, em especial ao Gustavo, que me ajudou participando do experimento.

Agradeço à Universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO, aos professores, chefes e aos alunos pela compreensão no período que estive ausente na fase experimental.

Ao namorado, Everson Kunz, pela paciência, carinho, atenção e companheirismo. Fase difícil de começar um relacionamento, mas superamos com louvor. Obrigada por me fazer feliz nos momentos que me sentia triste ou ansiosa.

Durante os anos do doutorado perdi pessoas insubstituíveis que não poderia deixar de citá-las. No primeiro ano perdi a minha avó paterna, Maria Pureza, que sempre foi muito orgulhosa dos seus netos e tenho certeza que estaria dizendo a todos que sua neta agora seria “dotora”. No segundo ano, de uma forma inesperada perdi minha prima, Evelyn Leite, a amava muito e não pude me despedir e falar essas palavras para ela. E agora neste último ano perdi um amigo querido, Marcão, excelente profissional e que faria parte da banca de defesa desta tese. Dedico a eles o meu trabalho, na certeza que um dia nos encontraremos novamente.

Obrigada a todos! Eu não conseguiria sem vocês.

“Para quem tem fé a vida nunca tem fim”  
Marcelo Falcão



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

---

	Página
<b>FIGURA 1</b> Fórmula estrutural da morfina e metadona, demonstrando que são estruturalmente diferentes.	30
<b>FIGURA 2</b> Contenção química em <i>Alouatta guariba clamitans</i> . (A) Aferição da TR através do termômetro digital. (B) Aferição da FC e <i>f</i> . (C) Posicionamento do sensor do <i>doppler</i> ultrassônico na artéria femoral. (D) Aferição da pressão arterial sistólica.	41

## LISTA DE TABELAS

---

	Página	
<b>Tabela 1</b>	Mediana, máximo e mínimo da frequência cardíaca (FC) e respiratória ( <i>f</i> ) após a administração de metadona (0,1mg/kg - IM), dexmedetomidina (5µg/kg - IM) e cetamina S(+) (8mg/kg - IM) em cinco macacos bugios ( <i>Alouatta guariba clamitans</i> ) com cinco repetições.	42
<b>Tabela 2</b>	Mediana, máximo e mínimo da Temperatura retal (TR) após a administração de metadona (0,1mg/kg - IM), dexmedetomidina (5µg/kg - IM) e cetamina S(+) (8mg/kg - IM) em cinco macacos bugios ( <i>Alouatta guariba clamitans</i> ) com cinco repetições.	42
<b>Tabela 3</b>	Mediana, máximo e mínimo da Pressão arterial Sistólica (PA) após a administração de metadona (0,1mg/kg - IM), dexmedetomidina (5µg/kg - IM) e cetamina S(+) (8mg/kg - IM) em cinco macacos bugios ( <i>Alouatta guariba clamitans</i> ) com cinco repetições.	42
<b>Tabela 4</b>	Mediana, máximo e mínimo do Reflexo palpebral (RP) após a administração de metadona (0,1mg/kg - IM), dexmedetomidina (5µg/kg - IM) e cetamina S(+) (8mg/kg - IM) em cinco macacos bugios ( <i>Alouatta guariba clamitans</i> ) com cinco repetições.	43
<b>Tabela 5</b>	Avaliação do escore de recuperação do avaliador ouro segundo os grupos analisados.	52
<b>Tabela 6</b>	Avaliação do escore de recuperação do avaliador 1 segundo os grupos analisados.	52
<b>Tabela 7</b>	Avaliação do escore de recuperação do avaliador 2 segundo os grupos analisados.	53
<b>Tabela 8</b>	Mediana dos avaliadores na avaliação da qualidade da recuperação anestésica.	53
<b>Tabela 9</b>	Média ± desvio padrão da variável tempo (minutos), segundo os grupos analisados.	53
<b>Tabela 10</b>	Média ± desvio padrão da variável Tempo (minutos) de recuperação, segundo os grupos analisados.	54
<b>Tabela 11</b>	Tempo (minutos) da recuperação anestésica de macacos bugios ( <i>Alouatta guariba clamitans</i> , segundo os grupos analisados.	54

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

---

**ATI** = Tratamento atipamezol  
**ATI<sub>NALOX</sub>** = Tratamento atipamezol e Naloxona  
**CAPES** = Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior  
**CEMPAS** = Centro de Medicina e Pesquisa em Animais Silvestres  
**D** = Dextro  
**f** = Frequência Respiratória  
**FC** = Frequência Cardíaca  
**FMVZ** = Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
**ICMBio** = Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade  
**IM** = intramuscular  
**IUCN** = União Internacional para a Conservação da Natureza  
**IOI** = Tratamento loimbina  
**IOI<sub>NALOX</sub>** = Tratamento loimbina e Naloxona  
**IV** = Via Intravenosa  
**L** = Levo  
**mmHg** = Milímetros de Mercúrio  
**mg/kg** = Miligrama por quilo  
**µg/kg** = Micrograma por quilo  
**mpm** = movimentos respiratórios por minuto  
**NaCl** = Cloreto de Sódio  
**NMDA** = N-metil-D-aspartato  
**p** = Nível de Significância  
**PAS** = Pressão Arterial Sistólica  
**RP** = Reflexos Palpebrais  
**SISBIO** = Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade  
**SNC** = Sistema Nervoso Central  
**SNP** = Sistema Nervoso Periférico  
**TC** = Tratamento Controle  
**TR** = Temperatura Retal  
**UNESP** = Universidade Estadual Paulista

## **LISTA DE SÍMBOLOS**

---

**%** = Percentagem

**°C** = Graus Celsius

**α** = Alfa

**β** = Beta

**κ** = Receptor Opioide Kappa

**μ** = Receptor Opioide Mu

**<** = Menor

**-** = Menos

**+** = Mais

**±** = Mais ou menos

**=** = Igual

## SUMÁRIO

---

	Páginas
<b>LISTA DE TABELAS</b>	
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b>	
<b>LISTA DE SÍMBOLOS</b>	
<b>RESUMO</b>	
<b>ABSTRACT</b>	
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>19</b>
<i>Aloautta guariba clamitans</i>	20
<b>AGONISTAS <math>\alpha_2</math>-ADRENÉRGICOS</b>	20
Dexmedetomidina	21
<b>ANTAGONISTAS <math>\alpha_2</math>-ADRENÉRGICOS</b>	23
Atipamezol	24
Ioimbina	25
<b>ANESTÉSICOS DISSOCIATIVOS</b>	26
Cetamina	26
Cetamina S (+)	28
<b>OPIOIDES</b>	28
Metadona	29
<b>ANTAGONISTAS NARCÓTICOS</b>	30
Naloxona	30
<b>TRABALHOS CIENTÍFICOS</b>	<b>32</b>
<b>NORMAS DE PUBLICAÇÃO</b>	<b>33</b>
Eficácia da associação de metadona, dexmedetomidina e cetamina S(+) na contenção química de macacos bugios ( <i>Aloautta guariba clamitans</i> )	34
Efeitos do atipamezol e ioimbina isolados ou em associação com a naloxona na reversão anestésica de macacos bugios ( <i>Aloautta guariba clamitans</i> ) anestesiados com metadona, dexmedetomidina e cetamina S(+)	44
<b>DISCUSSÃO GERAL</b>	<b>55</b>
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>60</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>62</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>69</b>

MONTEIRO, S. L. S. **Efeitos do atipamezol e da ioimbina isolados ou em associação com a naloxona na reversão anestésica de macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*) (CABRERA, 1940) anestesiados com metadona, dexmedetomidina e cetamina S(+)**. Botucatu, 2015, p. 72. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, *Campus* de Botucatu.

## RESUMO

O presente estudo aborda os efeitos causados pela contenção química com metadona (0,1mg/kg), dexmedetomidina (5µg/kg) e cetamina S(+) (8mg/kg) em macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*), bem como compara a qualidade e o tempo na reversão anestésica com antagonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos isolados ou associados a antagonistas narcóticos em macacos do novo mundo. Foram utilizados cinco macacos bugios, adultos e hígidos. O protocolo anestésico foi aplicado, por via intramuscular. Cinco minutos após a sedação do animal, o mesmo foi colocado em mesa com colchão térmico, onde foram aferidos os seguintes parâmetros: frequência cardíaca, respiratória, temperatura retal, pressão arterial sistólica e reflexos palpebrais. Estes parâmetros foram aferidos em intervalos de 10 minutos. Após 45 minutos da anestesia, foi aplicado a solução NaCl 0,9% para o tratamento controle, 25µg/kg de atipamezol para o tratamento ATI, 0,5 mg/kg de ioimbina para o tratamento IOI, atipamezol (25µg/kg) com naloxona (0,2 mg/kg) para o tratamento ATI<sub>NALOX</sub> e o tratamento IOI<sub>NALOX</sub> composto de ioimbina (0,5 mg/kg) associado à naloxona (0,2 mg/kg), administrados, por via IV, na veia ulnar dos primatas. Após a aplicação do reversor, o animal foi colocado em uma gaiola para avaliação da recuperação feita por 3 pesquisadores. O período de recuperação total foi compreendido desde a aplicação do antagonista até a total recuperação do paciente. A recuperação foi avaliada utilizando-se escores variavam de zero (0) a três (3), de acordo com Galante (2013). Alguns animais apresentaram sialorréia após a aplicação IV de atipamezol e ioimbina. Concluiu-se que a associação de metadona, dexmedetomidina e cetamina foi eficaz para contenção química desses animais, permitindo a realização de procedimentos clínicos com duração de até 45 minutos. O tratamento IOI<sub>NALOX</sub> foi mais eficaz no quesito tempo, porém o tratamento ATI<sub>NALOX</sub> obteve a melhor recuperação.

Palavras-chave: Antagonistas, opioides, agonistas, primatas.

MONTEIRO, S. L. S. **Effects of atipamezole and yohimbina isolated or in association with naloxone on the anesthetic reversal in Howley monkeys (*Alouatta guariba clamitans*) (CABRERA, 1940) anesthetized with methadone, dexmedetomidine and ketamine S(+)**. Botucatu, 2015, p. 72. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, *Campus* de Botucatu.

## RESUMO

The present study addressed the effects caused by chemical restraint with methadone (0.1mg/kg), dexmedetomidine (5µg/kg) and ketamine S(+) (8 mg/kg) in Howley monkeys (*Alouatta guariba clamitans*) as well as the comparison of the quality and the time of the anesthetic reversal with isolated or associated narcotic  $\alpha_2$ -adrenergic antagonists in New world monkeys. Five adult and healthy Howley monkeys were used. The anesthetic protocol was administered via intramuscular. Five minutes after sedation, the animal was put on a table with thermal mattress where the following parameters were measured: cardiac and respiratory frequencies, rectal temperature, systolic arterial pressure and palpebral reflexes. These parameters were measured every 10 minutes. After 45 minutes of anesthesia a solution of NaCl 0.9% was administered to the control treatment, 25µg/kg of atipamezole for the ATI treatment, 0.5 mg/kg of yohimbine to the IOI treatment, atipamezole (25µg/kg) associated with naloxone (0.2 mg/kg) to the ATI<sub>NALOX</sub> treatment and the IOI<sub>NALOX</sub> treatment was composed of yohimbine (0.5 mg/kg) associated with naloxone (0.2 mg/kg), administered via intravenous in the primates' ulnar vein. After the reverser administration the animal was placed on a cage and the period of full recovery was evaluated by three researchers. The period of full recovery was determined from the antagonist administration until the patient's full recovery. The recovery was evaluated using scores that varied from zero (0) to three (3), accordingly to Galante, 2013. Some animals showed drooling after the intravenous administration of atipamezole and yohimbine. The association of methadone, dexmedetomidine and ketamine was effective to the chemical restraint of these animals allowing the performance of clinical procedures by up to 45 minutes. The IOI<sub>NALOX</sub> treatment was the most effective regarding to time but the ATI<sub>NALOX</sub> treatment gained the best recovery.

Key words: antagonists, opioids, restraint, primates

# ***1. Introdução***

---



# 1 INTRODUÇÃO

---

Os representantes do gênero *Alouatta* (bugios) estão entre os maiores primatas neotropicais. Esses macacos vivem em grupos e apresentam características sociais, que podem variar muito entre as espécies (GREGORIN, 2006).

Os bugios são encontrados em uma grande variedade de *habitats* ao longo de sua ampla distribuição geográfica (desde o México até a Argentina e sul do Brasil). A espécie *Alouatta fusca* (ou *Alouatta guariba clamitans*) é endêmica da Floresta Atlântica e formações associadas e, de acordo com a União Internacional para a Conservação da Natureza - IUCN (2013), essa espécie encontra-se criticamente em perigo de extinção (ASSIS et al., 2013).

No desenvolvimento de pesquisas com animais selvagens, comumente, são aplicados métodos de contenção, que se executam por meio de duas tipologias, ou seja, pela física ou mecânica e pela química ou farmacológica, conforme coloca Monteiro (2012).

Para primatas neotropicais, sejam eles pertencentes a zoológicos, criadouros ou de vida livre, a contenção é uma condição essencial para qualquer manipulação desses animais (CUBAS et al, 2006). O método empregado deve garantir a realização adequada do procedimento, principalmente, precisa ser seguro para o animal. Em razão do comportamento peculiar das espécies selvagens, a contenção química é a melhor opção a fim de evitar o estresse, ansiedade, dificuldades de apreensão, bem como permitir um contato mais próximo com o animal para a realização de procedimentos diversos (HARRISON, 1986; RASSY, 2010).

Pesquisas têm sido realizadas com o intuito de desenvolver um protocolo eficaz, dotado de menor poder de toxicidade e que possa ser usado em animais de idade avançada, debilitados, facilmente estressáveis e, ainda, que seja de baixo custo e de fácil aquisição. Esse fármaco deve apresentar como característica desejável a facilidade de aplicação e proporcionar resultados satisfatórios na contenção e manipulação de animais (GALANTE et al., 2014).

Durante a captura, o estresse é fator predominante, frequente e limitante no manejo de animais selvagens, visto que um estímulo prolongado pode até levar o animal à morte. Assim, é importante que se utilizem fármacos que possam minimizar o estresse na captura (SPOLTI et al., 2013). Para a contenção química dos animais selvagens, o ideal é que os agentes anestésicos sejam eficazes pela via IM, pois, para sua captura, muitas vezes, é necessária a aplicação a distância, com dardos, através de rifles, pistolas (pólvora ou ar comprimido) ou zarabatanas (MONTEIRO, 2012).

A contenção química deve promover a imobilização, analgesia e relaxamento muscular no animal, suficiente para a realização do procedimento a ser executado. Entre os protocolos anestésicos mais utilizados em primatas não humanos, sobressai-se a associação dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos com a cetamina. Os opioides são potentes analgésicos, mas em primatas causam depressão respiratória bastante significativa (TRANQUILLI et al, 2007).

Os opioides provocam efeitos hipnóticos, analgésicos e depressão nos sistemas respiratório e cardiovascular, bem como alterações no sistema termorregulador. Para reverter seus efeitos adversos é aconselhado o uso de um antagonista narcótico, como por exemplo, a naloxona (0,1 a 0,2 mg/kg). (POPILSKIS et al., 1991).

A cetamina é um agente dissociativo utilizado para contenção em espécies de primatas não humanos, porém seu uso isolado provou ser insatisfatório, pois causa rigidez muscular e analgesia insuficiente para a realização de procedimentos cirúrgicos. Frequentemente, é associada a outros fármacos, tais como fenotiazínicos, benzodiazepínicos, opioides ou agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos para produzir relaxamento muscular (THERIAULT; REED; NIEKRASZ, 2008).

A dexmedetomidina é o mais recente agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico. Em humanos apresenta rápido início de ação, sendo biotransformada no fígado, excretada principalmente pela urina e não induz à depressão respiratória importante, mesmo quando usada em grandes concentrações. Por apresentarem ação no sistema nervoso central (SNC), os agonistas  $\alpha_2$ , em especial a dexmedetomidina, têm a propriedade de reduzir a necessidade de fármacos anestésicos (BAGATIN, 2002). Destaca-se como vantagem deste fármaco o fato de seus efeitos poderem ser revertidos com o uso de

antagonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, como o atipamezol e a ioimbina e assim diminuir o tempo da recuperação anestésica, como também, reverter efeitos cardiovasculares indesejáveis (GARY WEST; HEARD, 2007).

De acordo com Rassy (2010), a recuperação anestésica é importante ao trabalhar com animais (*in situ* ou *ex situ*). É fundamental que estes, quando liberados, consigam agir normalmente, assim, executar ações inerentes à sua natureza de mobilidade e defesa, bem como estar em condições de restaurar a sua hierarquia social em um grupo e evitar, por exemplo, quedas ou afogamentos. É necessário que evitem o estresse e alterações fisiológicas, como bradicardia e hipotermia, problemas causados pela sedação e decúbito prolongados.

Ademais, observa-se que alguns procedimentos clínicos são relativamente curtos comparados com a duração da anestesia. Exemplo disso, o uso de um agente agonista- $\alpha_2$  e um agente dissociativo, por isso a importância de possuir fármacos que revertam sua ação, por conseguinte, causando uma recuperação mais rápida para o paciente (KILANDER; WILLIAMS, 1992).

Por fim, há de destacar-se a carência na literatura do uso de protocolos anestésicos com opioides em primatas; sendo que, até o presente momento, não há trabalhos com a associação metadona, dexmedetomidina e cetamina S(+) em *Alouatta guariba clamitans*, bem como não se relatam efeitos da reversão anestésica com o uso do atipamezol, ioimbina isolados ou associados a naloxona nesta espécie.

## ***2. Revisão de Literatura***

---

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

---

### 2.1 *Aloautta guariba clamitans*

Os bugios são encontrados em uma grande variedade de *habitats* ao longo de sua ampla distribuição geográfica (desde o México até a Argentina e sul do Brasil). Habita as regiões de florestas pluvial sempre verde da costa Atlântica do leste do Brasil, florestas semidecíduas do interior de São Paulo e as matas de *Araucaria* das regiões montanas dos Estados da região sul do Brasil (GREGORIN, 2006).

Folhas e frutos são as principais fontes de alimento destes animais, embora em algumas épocas do ano, as flores também façam parte de sua dieta. Possuem hierarquia é bem definida e como em qualquer família de primata, têm fortes vínculos sociais dentro do bando (MIRANDA e PASSOS, 2004; MIRANDA et al, 2005).

Costa e Traquilim (2008) afirmam que os bugios são considerados os maiores primatas neotropicais com seu peso variando entre 4 e 7 kg. Os machos são maiores que as fêmeas e apresentam uma pelagem mais densa, principalmente na região gular, onde se forma uma espessa barba. São marrons ou ruivos e as fêmeas, de cor castanha.

O Brasil tem cerca de 133 espécies e subespécies de primatas, das quais 35% são endêmicas. A ocupação e destruição cada vez maior dos ambientes naturais somadas à caça e ao comércio ilegal de animais silvestres deixaram algumas espécies seriamente ameaçadas (MARQUES e MOURA, 2003) e de acordo com a União Internacional para a Conservação da Natureza - IUCN (2013), essa espécie encontra-se criticamente em perigo de extinção.

### 2.2 AGONISTAS $\alpha_2$ -ADRENÉRGICOS

Ansah (2004) refere o uso prevalente, na área da veterinária, da xilazina, detomidina, medetomidina, romifidina e a dexmedetomidina cujos efeitos clínicos são muito parecidos, em que certas distinções revelam-se no tocante

ao tempo de ação, à extensão de efeitos adversos e especificidade quanto às diferenças em suas relações de seletividade  $\alpha_2/\alpha_1$ .

As distinções desses medicamentos promovem respostas diversas, como analgesia e sedação, e, desse modo, implicam efeitos clínicos em consequência da ligação aos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000). Estes receptores se localizam nos sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP) são compostos de subtipos,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$  e  $\alpha_{2D}$ , que, conforme a farmacologia e a biologia molecular, são distribuídos por todo o SNC. Sinclair (2003) adverte que as diferenças na dose dos fármacos e seus efeitos em diferentes espécies são consequências da distinção dos subtipos  $\alpha_2$ -adrenérgicos, da densidade e localização. A respeito, cabe ressaltar que os  $\alpha_{2A}$  regulam o estágio de consciência, excitação e vigilância no tronco cerebral; e, por sua vez, os  $\alpha_{2B}$  regulam os efeitos vasoconstritores periféricos, em que as diferenças desses se dão segundo a sua proporção entre espécies. Por exemplo, no tronco cerebral de cães e ratos, predomina  $\alpha_{2A}$ , enquanto que, em ovelhas predomina  $\alpha_{2B}$ . (SINCLAIR, 2003).

O nível de sedação e analgesia alcançado pelos agonistas- $\alpha_2$ , em ambiente clínico, não é relativo somente à densidade, localização e tipo de receptor  $\alpha_2$  do animal, é importante, igualmente, para a seletividade e afinidade de cada molécula da droga aos receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ . A maioria dos agonistas- $\alpha_2$  disponíveis pode ativar os receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos, portanto, quando estes são ativados, induzem excitação, inquietação e aumento da atividade locomotora. E tais efeitos, como colocam Puumala et al. (1997), são detectados diante da aplicação de altas doses de xilazina.

Em virtude da capacidade dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos promoverem uma boa sedação, sua utilização para anestesia em animais é bastante comum, cujos efeitos são mediados por receptores localizados, principalmente, no *locus coeruleus*, neurônios e tronco cerebral inferior. Segundo Sinclair (2003), esses agonistas se ligam intrinsecamente às membranas dos receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos, o que impossibilita a liberação da noradrenalina, que, centralmente, é responsável pela excitação, portanto, quando essa liberação é bloqueada, o resultado é a sedação.

### 2.1.1 Dexmedetomidina

A medetomidina é um potente e altamente específico agonista- $\alpha_2$  adrenérgico que promove efeitos sedativo, analgésico e relaxante muscular (BURTON et al., 1997).

A meia-vida de distribuição da dexmedetomidina é de 9 minutos e a de eliminação 2,25 horas. Sua comercialização é feita como mistura racêmica de dois enantiômeros da medetomidina o L ou levo e D ou dextro, levomedetomidina e dexmedetomidina, respectivamente. O L-enantiômero é considerado farmacologicamente inativo, sendo sedativo e analgésico somente em altas doses. A dexmedetomidina é o isômero ativo da formulação medetomidina e, quando administrado com metade da dose, induz efeitos similares aos da medetomidina, considerada como protótipo dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgico superseletivos (SINCLAIR, 2003; VILELA; NASCIMENTO JÚNIOR, 2003).

A seletividade entre os receptores  $\alpha$  é extremamente elevada e dá-se em uma relação de  $\alpha_2$  para  $\alpha_1$  na ordem de 1600:1. Em razão da ação no SNC, os agonistas  $\alpha_2$ , particularmente a dexmedetomidina, diminuem a necessidade de anestésicos (BACCHIEGA; SIMAS, 2008).

Alguns estudos foram realizados para comparar a seletividade dos agonista- $\alpha_2$  adrenérgicos. Em gatos, tanto a medetomidina como a dexmedetomidina induziram sedação dose-dependente e analgesia, a sedação realizada pela dose equivalente de dexmedetomidina (50 $\mu$ g/kg) foi tão eficaz quanto a sedação medetomidina com 100 $\mu$ g/kg (ANSAH, 2004).

Já no estudo de Butelman e Woods (1993), foram utilizados macacos *rhesus* (*Macaca mulatta*) para comparar os efeitos da clonidina (0,032-1,0mg/kg), dexmedetomidina (0.001- 0,032mg/kg) e xilazina (0,1-3,2mg/kg) sobre a sedação e relaxamento muscular. A ordem de maior potência sobre a sedação foi dexmedetomidina, clonidina, xilazina, respectivamente. Um perfil diferente foi observado nos valores da escala de classificação quanto ao relaxamento muscular. Até nas altas doses estudadas, a clonidina produziu um menor relaxamento muscular do que a dexmedetomidina ou xilazina podendo concluir que a clonidina não produziu um relaxamento muscular eficiente em relação aos fármacos testados.

Os efeitos benéficos da medetomidina são os mesmos de outros agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos e incluem sedação, analgesia e relaxamento muscular, bem como diminuição nas doses requeridas de anestésicos injetáveis e inalatórios. Essas qualidades fazem da medetomidina uma opção viável na anestesia em pequenos e grandes animais. Entretanto, estes fármacos ocasionam efeitos depressores cardiovasculares como bradicardia e arritmias associadas, hipertensão inicial seguida de hipotensão e redução do débito cardíaco (VERSTEGEN *et al*, 1991).

O efeito hipotensor foi observado por Takehiro (2014) em macacos cinomolgos (*Macaca fascicularis*), com a utilização medetomidina (0,04mg/kg), midazolam (0,3mg/kg) e butorfanol (0,4mg/kg), os animais apresentaram decúbito lateral dentro de 15 minutos da aplicação IM do protocolo. A duração da anestesia foi de  $190 \pm 24$  minutos. Além da hipotensão foi observado bradicardia, depressão respiratória e perda de capacidade de termorregulação nesses animais.

Uma opção para reduzir estes efeitos é a combinação com a cetamina, a bradicardia é compensada pelas propriedades simpatomiméticas deste fármaco (VERSTEGEN *et al.*, 1991).

Podemos perceber que não houve bradicardia em macacos bugios-ruivos (*Alouatta seniculus*) anestesiados com medetomidina (150 $\mu$ g/kg) associada à cetamina (4mg/kg). Observou-se uma imobilização rápida, com excelente miorelaxamento, com ausência de reflexos corneal e interdigital (VIÉ *et al.*, 1998). Porém, Melis *et al.* (2012) mencionam em seu estudo que o uso de detomidina (60 $\mu$ gkg<sup>-1</sup>) associada à cetamina (5-6mgkg<sup>-1</sup>) ocasionou bradicardia em alguns animais.

Na associação medetomidina (150 $\mu$ g/kg) e cetamina (4mg/kg) em macacos-pregos (*Cebus apella*), não se observou reações como vômitos ou regurgitações e forneceu anestesia para o manuseio seguro do animal por um período de 10 minutos, conforme relatam Theriault, Reed e Niekrasz (2008).

## 2.2 ANTAGONISTAS $\alpha_2$ -ADRENÉRGICOS

Os antagonistas adrenérgicos têm a capacidade de reduzir a atividade nervosa simpática através da inibição da interação da noradrenalina e



adrenalina e outros componentes simpatomiméticos com os receptores adrenérgicos (SPINOSA; GORNIK; BERNARDI, 1996).

Na medicina veterinária, a ioimbina, tolazolina, atipamezol e idazoxan são antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos que apresentam seletividade e afinidade  $\alpha_1:\alpha_2$  semelhantes aos agonistas- $\alpha_2$  (SINCLAIR, 2003) sendo usados para reverter os efeitos sedativos e alterações cardiovasculares do uso de agentes agonistas- $\alpha_2$  adrenérgicos (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2007). Conforme o estudo de Schwartz e Clark (1998), as afinidades aos receptores  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  e  $\alpha_{2C}$  do atipamezol e da ioimbina são semelhantes, porém, o atipamezol possui afinidade cerca de 100 vezes superior à ioimbina aos  $\alpha_{2D}$ -adrenoreceptores em ovelhas. Pouco é conhecido sobre os subtipos  $\alpha_2$ -adrenérgicos em outras espécies, mas tem-se conhecimento que há diferenças de respostas aos agonistas- $\alpha_2$  entre espécies.

Para Hsu e Hembroug (1987), reações adversas aos antagonistas- $\alpha_2$  são raras se corretamente aplicados para a reversão da depressão do SNC, em consequência aos agentes anestésicos. Todavia foram identificados efeitos adversos como hipotensão, taquicardia, excitação e dor em razão da remoção da analgesia produzida pelos agonistas- $\alpha_2$  adrenérgicos. Segundo esses autores, óbitos foram descritos após administração rápida de altas doses de ioimbina e de tolazolina em ratos.

A ioimbina e atipamezol são os mais utilizados na medicina veterinária para reverter os efeitos produzidos por agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, tais como bradicardia e hipotermia (TALUKDER et al., 2009).

### **2.2.1 Atipamezol**

De acordo com Virtanen, Savola e Saano (1989), atipamezol é percebido como uma nova geração de antagonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos em virtude da sua maior seletividade aos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Sua meia-vida é o dobro da medetomidina, portanto, ressedação é incomum, embora tenha sido relatada em cães e gatos, como afirma Sinclair (2003).

Este fármaco foi sintetizado para antagonizar os efeitos adversos causados pela administração de agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. O tempo de despertar após a administração de atipamezol, pela via IM, é de

aproximadamente 5 minutos, sua utilização é recomendada quando há significativa depressão cardiorrespiratória, como bradicardia intensa, infarto do miocárdio e hipoventilação (KAARTINEN, 2007).

Além disso, é utilizado para diminuir o tempo de recuperação anestésica, como demonstrado por Vié et al (1998) em macacos bugios-ruivos (*Alouatta seniculus*) anestesiados com medetomidina (150µg/kg) associada à cetamina (4mg/kg), a aplicação de atipamezol pela via IM levou à total recuperação em  $7,1 \pm 4,5$  minutos, de forma calma e progressiva.

Em macacos-prego (*Cebus apella*) anestesiados com 150µg/kg de medetomidina associada à cetamina (4mg/kg), realizou a administração de atipamezol (750µg/kg) pela via IM e, em 22 minutos, o animal voltou a alimentar-se e, com 31 minutos, já conseguia se empoleirar (THERIAULT; REED; NIEKRASZ, 2008).

A anestesia com medetomidina (0,04mg/kg), midazolam (0,3mg/kg) e butorfanol (0,4mg/kg) em macacos cinomolgos (*Macaca fascicularis*) também foi facilmente revertida com atipamezol (0,2mg/kg), como relatam Takehiro et al. (2014).

### **2.2.2 Ioimbina**

Segundo Tranquilli, Thurmon e Grimm (2007), esse agente é usado como antagonistas- $\alpha_2$  seletivo dos efeitos sedativos e cardiovasculares da xilazina em cães, gatos e outras espécies.

A ioimbina reverteu a bradicardia e a depressão respiratória induzidas pela associação xilazina-cetamina. Em um estudo com gatos domésticos. Quando a ioimbina (0,1mg/kg) foi administrada, por via intravenosa (IV), os gatos recuperaram a consciência dentro de 3 minutos. Os resultados indicaram que a ioimbina foi útil para reduzir a duração da anestesia de cetamina-xilazina em gatos (HSU; LU, 1984). Bem como, reduziu a duração da anestesia após a administração IV (0,2mg/kg) e também ajudou no controle de efeitos anestésicos indesejáveis, como a bradicardia e hipotensão em coelhos anestesiados com cetamina (50mg/kg) e xilazina (10mg/kg), recuperaram a consciência dentro de 5 minutos após sua aplicação. Os resultados indicaram que

a ioimbina é um antagonista eficaz de anestesia com cetamina/xilazina em coelho (LIPMAN; PHILLIPS; NEWCOMER, 1987).

Lynch e Line (1985) compararam a reversão anestésica da cetamina (10mg/kg) com cloridrato de ioimbina (0,5mg/kg) em macacos *rhesus* (*Macaca mulata*). Como era de se esperar, não houve diferença na duração da recuperação com a administração de ioimbina, confirmando que a ioimbina não é eficaz para reversão dos efeitos da cetamina.

## 2.3 ANESTÉSICOS DISSOCIATIVOS

O termo anestesia dissociativa é utilizado para descrever o estado que interrompe a transmissão ascendente dos centros responsáveis pelas funções inconscientes e conscientes do cérebro, ao invés de depressão generalizada de todo o cérebro, como visto com a maioria dos anestésicos gerais. A anestesia dissociativa é caracterizada por um estado cataléptico, em que os olhos permanecem abertos. Os vários graus de hipertonia são movimentos propositais ou reflexivos dos músculos esqueléticos frequentemente não relacionados ao estímulo cirúrgico. Embora a analgesia somática possa ser intensa, esta é relativamente breve, como colocam Tranquilli, Thurmon e Grimm (2007).

Três derivados da ciclo-hexamina têm sido utilizados em diversas espécies animais para produzir um estado que permite a realização de um procedimento cirúrgico. Estas substâncias, fenciclidina, cetamina e tiletamina, diferem consideravelmente tanto em propriedades físicas e químicas quanto nos seus efeitos clínicos (HALL; CLARKE; TRIM, 2001).

### 2.3.1 Cetamina

Segundo Hearton e Brauth (1992), em 1963, a cetamina foi sintetizada visando produzir uma anestesia dissociativa similar à fenciclidina, dessa forma, procurando eliminar a longa recuperação pós-anestésica.

Comumente, a ação da cetamina se constitui no antagonismo não competitivo dos receptores do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) do SNC, no tocante à condução dos impulsos sensoriais da medula espinhal; ação

gabaérgica; bloqueio da recaptção das catecolaminas; agonismo dos receptores opioides na medula espinhal e antagonismo dos receptores muscarínicos do SNC, como elenca Franco (2008).

Estudos relatam que a cetamina apresenta ação cataléptica, assim, inibindo o movimento, porém não é eficaz em analgesia de maior duração. Há indicações de que obtenha resultados muito diversos em diferentes espécies. Em animais selvagens é mais comumente administrada pela via IM (RITCHIE; HARRISON; HARRISON, 1994).

Winterborn (2008) treinou macacos *rhesus* (*Macaca mulatta*) para aceitar a dose oral de cetamina e cetamina associada à medetomidina, em seguida, os distribuiu aleatoriamente para um destes três grupos: (1) recebia cetamina pela via IM, (2) cetamina isolada pela via oral e (3) cetamina associada à medetomidina pela via oral. Os resultados revelaram que, por via oral, os protocolos não foram suficientes para alcançar um plano de sedação que permitisse o manuseio seguro do animal para procedimentos clínicos. Os primeiros sinais de incoordenação motora após aplicação da cetamina ocorrem dentro de 3 a 5 minutos. A duração típica de anestesia é de 10 a 30 minutos e a sua recuperação se dá em 30 minutos. (RITCHIE; HARRISON; HARRISON, 1994).

Um estudo com macacos *rhesus* (*Macaca mulatta*) anestesiados com uma combinação de maleato de acepromazina e cloridrato de cetamina administrada pela via IM. A associação provocou uma indução suave após 5 minutos da aplicação. A duração média da anestesia foi de um pouco menos de 1 hora e foi prolongada com segurança com doses adicionais de cetamina. A profundidade da anestesia foi suficiente para procedimentos de diagnósticos radiológicos. Sem efeitos deletérios, os animais recuperaram-se completamente em um curto período de tempo (CONNOLLY; QUIMBY, 1978).

Gunkel e Lafortune (2005) referem que os efeitos da anestesia com cetamina consistem em depressão cardiorrespiratória, aumento da pressão arterial, hipotermia e recuperação prolongada. Elucidam, esses autores, que com pouca frequência é administrada como agente único porque provoca rigidez muscular e analgesia insuficiente, assim, inviabilizando procedimentos cirúrgicos. Frequentemente, é associada a outros fármacos, tais como

fenotiazinas, benzodiazepinas ou agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, com o intuito do relaxamento muscular (LUDDERS, 1989).

### **2.3.2 Cetamina S(+)**

A cetamina está disponível comercialmente como mistura racêmica, associada aos conservantes, cloreto de benzetônio e ao clorbutanol, ou como isômero S(+) cetamina purificado. A forma racêmica é constituída por dois isômeros da cetamina: dextrorrotatório S(+) e levorrotatório R(-). Em 1992, o Food and Drugs Administration alertou sobre a separação dos estereoisômeros trazendo novas possibilidades terapêuticas. Estudos em animais demonstram que a cetamina S(+) tem aproximadamente quatro vezes mais afinidade para a área de ligação da fenciclidina no receptor NMDA do que a forma racêmica, ela também diminui a gravidade de lesão encefálica isquêmica por prevenir a lesão citotóxica (LUFTH, 2005).

Embora em humanos o levogiro S(+) da cetamina apresente maior potência, menores efeitos adversos e o uso de menores doses (LAURETTI et al. 2000), em cães e macacos do gênero *Callithrix*, não se observaram diferenças da forma racêmica (DUQUE et al. 2008). Franco (2008) também avaliou a potência anestésica entre cetamina racêmica e cetamina S(+), em cães, e não foram observados efeitos superiores do isômero S(+) quando comparados ao racemato.

Macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*) anestesiados com a associação cetamina S(+) (10mg/kg), midazolam (1mg/kg) e cloridrato de tramadol (2mg/kg) obtiveram diminuição da frequência respiratória logo após aplicação pela via IM. A sedação perdurou  $48 \pm 4$  minutos (SPOLTI, 2013).

## **2.4 OPIOIDES**

Os opioides são classificados em agonistas, antagonistas ou agonistas-antagonistas, dependendo da ação nos receptores. Esses agentes são ainda definidos de acordo com a potência analgésica, sendo comparados à morfina, o protótipo dos opioides (FANTONI; CORTOPASSI, 2002). Agem bloqueando a transmissão dos estímulos nocivos para os centros mais altos, atuando sobre

receptores localizados pré ou pós-sinapticamente no nervo sensorial aferente primário, ao nível da medula espinhal. Também agem nos centros mais altos, bloqueando a transmissão de estímulos e aumentando a quantidade de influências inibitórias descendentes (HELLEBREKERS, 2002).

Os efeitos desencadeados pelos opioides são mediados pela ligação a quatro receptores específicos descritos. O receptor mi ( $\mu$ ) é responsável por euforia, sedação analgesia e depressão respiratória; o receptor kappa ( $K$ ) é responsável por analgesia ao nível espinhal e sedação; o receptor sigma ( $\sigma$ ) produz disforia, excitação, insônia e efeitos alucinógenos.

#### **2.4.1 Metadona**

Estruturalmente diferente da morfina e seus congêneres, a metadona (6-dimetilamina-4,4-difenil-3-3-heptanona) é um opioide sintético que possui um carbono assimétrico em sua estrutura molecular (Figura 1). Esta assimetria resulta na composição de dois enantiômeros: o enantiômero levógiro (L-metadona/metadona) e o enantiômero dextrógiro (D-metadona / S-metadona). A formulação comercial disponível para uso clínico constitui-se da mistura racêmica com proporções equivalentes de ambos os enantiômeros (CAMPAGNOL et al., 2007).

A metadona e a morfina têm uma duração semelhante de efeitos por exemplo, analgesia, no entanto a metadona, quando aplicada repetidas vezes, acumula-se e resulta num prolongamento da duração dos seus efeitos. No cérebro de ratos, a metadona apresentou maior afinidade para receptores  $\mu$  de ligação local do que para receptores  $K$  ou  $\delta$ , como relata Brandt et al (1997).

Além da ativação de receptores opioides, a metadona apresenta atividade antagonista de receptores NMDA, com a participação de ambos os enantiômeros neste quesito (GORMAN et al., 1997).

A depressão respiratória pode ser um fator limitante para o uso de opioides em primatas. Normalmente, apenas o fornecimento de oxigênio por máscara já promove a normalização da função respiratória (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2007). A associação de midazolam (0,2mg/kg) e morfina (0,4mg/kg) foi diluída em suco de frutas e administradas em grandes primatas

para promover sedação. Com esse protocolo e via de administração não ocorreu depressão respiratória clinicamente importante, conforme demonstrou Cubas (2006).

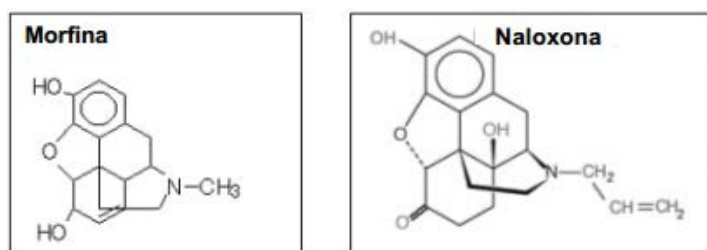
## 2.5 ANTAGONISTAS NARCÓTICOS

### 2.5.1 Naloxona

A naloxona é um antagonista de opioide puro, sendo comumente utilizada para reverter os efeitos adversos e indesejáveis dos agentes narcóticos, como depressão respiratória, analgesia e excitação, para tanto, são necessárias pequenas doses para antagonizar essas reações. Ao ligar-se ao receptor, a molécula da naloxona ocupa o receptor ou desloca o agonista opioide de seu sítio, dessa forma, impedindo o aparecimento de seu efeito, sem, no entanto, ativar os mecanismos celulares que decorrem da ligação de um agonista opioide nesse receptor, como refere Moro (2009).

Após a administração IV, observam-se rapidamente seus efeitos, que duram de 45 minutos a 5 horas. Assim, em alguns casos em que a meia-vida do opioides é longa, pode-se verificar o reaparecimento dos efeitos agonistas, portanto, quando necessário, pode-se administrar novamente a naloxona, mas, desta vez, deve ser aplicada pela via subcutânea (SPINOSA; GORNIK; BERNARDI, 1996; SCHVARTSMAN; WONG, 1980).

Deriva-se sinteticamente da morfina e sua molécula possui um núcleo fenantrênico com pequenas alterações químicas que a faz muito semelhante à molécula do alcaloide natural, como mostra a figura 2 (HARVEY; CHAMPE, 1992).



**Figura 1.** Estrutura química da Morfina e da Naloxona, demonstrando a semelhança estrutural das moléculas. Fonte: HARVEY; CHAMPE, 1992.

Durante a sedação ou anestesia, a naloxona também é usada como fármaco de emergência para reverter depressão respiratória com risco de

morte ou para reverter sedação pós-operatória produzida por um opioide. O uso da naloxona, na prática da anestesia clínica em humanos, mostrou ser ferramenta valiosa, oferecendo segurança nos cuidados de pacientes que recebem doses elevadas de morfina ou mesmo outros opiáceos sintéticos, muitas vezes, mais potentes que a morfina (ANDERSON, 1988).

A naloxona já é usada há bastante tempo na medicina para casos de intoxicações e overdoses de opioides. Em casos de crianças com quadro de intoxicação por derivados opiáceos, mesmo quando o opiáceo era associado com outros sedativos, tais como barbitúricos ou anti-histamínicos, a administração de naloxona mostrou-se eficaz, revertendo à depressão respiratória e neurológica sem qualquer consequência (SCHVARTSMAN; WONG, 1980).

Foi testada a eficácia do uso de naloxona para reverter à dependência de morfina em macacos *rhesus* (*Macaca mulata*) que reduziu significativamente os sintomas de abstinência (GOLDBERG et al., 1970).

Em um trabalho com cães da raça Beagle, estes receberam 5 vezes a dose de fentanil transdérmico e manifestaram sinais clínicos como sedação excessiva, bradicardia e hipotermia. O trabalho foi dividido em dois grupos: um recebia 40µg/kg de naloxona e o outro 160µg/kg, ambos pela via IM. Os autores concluíram que os efeitos induzidos pela solução de fentanil transdérmico podem ser revertidos de forma segura e eficaz por 40 ou 160ug/kg de naloxona administradas em intervalos de uma hora (FREISE et al., 2012).



### ***3. Trabalhos Científicos***

---

### **3 TRABALHOS CIENTÍFICOS**

---

Trabalhos a serem traduzidos e enviados para a revista *Journal of Medicine Primatology*.

### 3.2 EFICÁCIA DA ASSOCIAÇÃO DE METADONA, DEXMEDETOMIDINA E CETAMINA S(+) NA CONTENÇÃO QUÍMICA DE MACACOS BUGIOS (*Alooutta guariba clamitans*).

#### CONTENÇÃO QUÍMICA EM MACACOS BUGIOS (*Alooutta guariba clamitans*)

**Sharlenne Leite da Silva Monteiro<sup>1</sup>, Ramiro Neves Dias Neto<sup>1</sup>, Gustavo Calasans Marques<sup>1</sup>, Maira Sales Castilho<sup>1</sup>, Carlos Roberto Teixeira<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Departamento de Cirurgia Veterinária e Anestesiologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil.

**Correspondência:** Carlos Roberto Teixeira, Departamento de Cirurgia Veterinária e Anestesiologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Univ. Estadual Paulista (UNESP), Rubião Júnior s/n, 18618970, Botucatu - SP, Brasil. Tel.: +055 14 38802040. *E-mail:* [teixeiracr@fmvz.unesp.br](mailto:teixeiracr@fmvz.unesp.br)

#### **Resumo**

*Introdução:* O presente estudo aborda os efeitos causados pela contenção química com metadona (0,1mg/kg), dexmedetomidina (5µg/kg) e cetamina (8mg/kg) em macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*). A hipótese é testar a segurança e eficácia do protocolo nessa espécie.

*Métodos:* Foram utilizados cinco macacos bugios, com cinco repetições, adultos, hígidos, submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 3 horas. O protocolo anestésico foi aplicado, por via IM. Cinco minutos após a sedação, o animal foi colocado em mesa com colchão térmico, onde foram aferidos os seguintes parâmetros: frequência cardíaca, respiratória, temperatura retal, pressão arterial sistólica e reflexos palpebrais.

*Resultados:* Houve redução da frequência cardíaca, respiratória e da temperatura retal ao longo dos momentos, a pressão arterial manteve-se estável, e os animais não apresentaram reflexos palpebrais até 45 minutos após a aplicação da anestesia.

*Conclusão:* A associação de metadona, dexmedetomidina e cetamina foi eficaz para contenção química desses animais, permitindo a realização de procedimentos clínicos com duração de até 45 minutos.

**Palavras chaves:** Opioides. Agonista. Contenção. Primatas.

## Introdução

Os bugios são encontrados em grande variedade de *habitats* ao longo de sua ampla distribuição geográfica (desde o México até a Argentina e sul do Brasil). A espécie *Alouatta guariba clamitans* é endêmica da Floresta Atlântica e formações associadas, e, de acordo com a União Internacional para a Conservação da Natureza, essa espécie encontra-se criticamente em perigo de extinção [1; 2].

Para primatas neotropicais, sejam eles pertencentes a zoológicos, criadouros ou de vida livre, a contenção, seja ela física ou química é uma condição essencial para qualquer manipulação desses animais [3]. O método empregado deve garantir a realização adequada do procedimento e, principalmente, precisa ser seguro para o paciente, posto que, devido ao comportamento peculiar das espécies selvagens, a contenção química destaca-se como a melhor opção a fim de evitar o estresse, ansiedade, dificuldades de apreensão, bem como permitir um contato mais próximo com o animal para realização de procedimentos diversos [4; 5].

Pesquisas têm sido realizadas com o intuito de descobrir um protocolo eficaz, dotado de menor poder de toxicidade e que possa ser usado em indivíduos de idade avançada, debilitados, facilmente estressáveis e, ainda, que seja de baixo custo e de fácil aquisição. Esse fármaco deve apresentar como característica desejável a facilidade de aplicação e proporcionar resultados satisfatórios na contenção e manipulação dos pacientes [6].

A contenção química deve promover a imobilização, analgesia e relaxamento muscular no animal o suficiente para a realização do procedimento a ser executado. Entre os protocolos anestésicos mais utilizados em primatas não humanos, destaca-se a associação dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos com a cetamina. Os opioides são potentes analgésicos, mas em primatas causam depressão respiratória bastante significativa [7].

É sabido da importância do emprego de analgésicos em protocolos anestésicos, porém em animais silvestres ainda é pouco estudado. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da contenção química com metadona (0,1mg/kg), dexmedetomidina (5 $\mu$ g/kg) e cetamina S(+) (8mg/kg) em

macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*). A hipótese é a segurança e eficácia do protocolo nessa espécie

## **Materiais e Métodos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (Unesp Botucatu - CEUA - 105/2014, Anexo A), Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SISBIO - 448401) e pelo Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio).

### **Animais**

Foram utilizados cinco macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*), adultos, hígidos (comprovados através de exames laboratoriais) e com peso que variava de 3,5 - 7kg. Os animais pertenciam ao Centro de Medicina e Pesquisa em Animais Silvestres (CEMPAS), localizado na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da Universidade Estadual Paulista “Júlio De Mesquita Filho” (UNESP), Campus de Botucatu-SP.

Os animais são mantidos na própria instituição (CEMPAS) em recintos individuais que atendem a característica da espécie. São alimentados com uma variedade de frutas, vegetais e água fresca fornecidas *ad libitum*.

### **Procedimento**

No dia anterior ao experimento, os animais foram capturados com redes apropriadas e colocados em recintos individuais para adaptação ao local do experimento onde ficaram sob os cuidados dos pesquisadores. Realizou-se jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 3 horas nos animais [8].

O protocolo anestésico avaliado foi a associação de metadona<sup>1</sup> 0,1mg/kg [9], dexmedetomidina<sup>2</sup> (5µg/kg) com cetamina S(+)<sup>3</sup> (8mg/kg), por via IM, no músculo semimembranoso. Decorridos 5 minutos da contenção química, os animais foram levados para uma sala isolada, climatizada, sem estímulos sonoros e colocados em decúbito lateral em uma mesa, sobre um colchão térmico para mantê-los aquecidos.

---

<sup>1</sup> Mytedon®, Cristália, Itapira, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Dexdomitor®, Pfizer, La Molina, Lima, Peru.

<sup>3</sup> Ketamin S(+)<sup>®</sup>, Cristália, Itapira, SP, Brasil.

As variáveis mensuradas a cada 10 minutos durante a 45 minutos da anestesia foram: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), pressão arterial sistólica (PAS) por método *doppler* não invasivo, temperatura retal (TR) e reflexos palpebrais (RP)(ANEXO B).

A PAS foi aferida pelo método não invasivo com a utilização de um Doppler ultrassônico<sup>4</sup> com o seu sensor posicionado sobre a artéria safena e o manguito neonatal aplicado em volta do terço médio da região femoral, a temperatura foi aferida através de um termômetro digital e a FC e  $f$  foram aferidos por meio de estetoscópio (Figura 3).

### Análise Estatística

Foi realizado o teste de Friedman (não paramétrico para medidas repetidas no tempo). O nível de significância considerado foi de 5% e, quando significativo, aplicou-se o Teste de Tukey para comparação das medianas.

### Resultados

Para a característica FC houve diferença estatística significativa entre 5, 25, 35 e 45 minutos de avaliação. A  $f$  houve diferença estatística significativa entre os momentos 5, 35 e 45 minutos de avaliação (Tabela 1).

Para TR não houve diferença estatística significativa entre 5 e 15 minutos de avaliação, mas houve diferença estatística significativa entres os momentos 5, 25, 35 e 45 minutos de avaliação (Tabela 2).

Não se deu diferença estatística significativa para PAS ( $P=0,449$ ), como demonstrado na tabela 3.

Para escore de reflexos, aos 5 minutos de avaliação, obteve-se um escore superior aos demais períodos avaliados, os quais não diferiram entre si (Tabela 4).

### Discussão

A principal alteração cardiovascular encontrada foi à redução da frequência cardíaca no momento 35'. A bradicardia é atribuída à redução da atividade simpática, que é uma resposta característica dos agonistas  $\alpha_2$ -

---

<sup>4</sup> Doppler Vascular Eletrônico Parks Medical

adrenérgicos [11]. Não houve alterações na pressão arterial sistólica. Spolti et al. [12] encontraram o mesmo resultado com bugios-ruivos (*Alouatta guariba clamitans*) anestesiados com cetamina S(+) (10mg/kg), midazolam (1mg/kg) e tramadol (2mg/kg).

Observou-se um decréscimo da frequência respiratória ao longo dos momentos, ocorrendo diferença significativa entre o momento 5' com os momentos 35' e 45'. O mesmo foi observado na associação de medetomidina (150µg/kg) e cetamina (4mg/kg) em macacos ruivos (*Alouatta seniculus*), com redução da frequência respiratória ao longo do tempo [7]. A metadona na dose de 0,1mg/kg não ocasionou depressão respiratória, como citada por Tranquilli, Thurmon e Grimm [10]. Essa redução da *f* foi observada em associações do agonista com o agente dissociativo.

Os animais eram mantidos em sala com temperatura controlada e posicionados sobre colchões térmicos, mesmo assim, houve um decréscimo da TR. A hipotermia leve é comum durante a sedação profunda ou anestesia geral e é frequentemente associada ao desconforto do paciente. A redução da TR ocorre devido à redistribuição do calor central para as extremidades e tecidos periféricos pela vasodilatação induzida pela anestesia, depressão do centro termorregulatório hipotalâmico e redução dos tremores [13].

É sabido que a anestesia dissociativa mantém os reflexos de proteção como, por exemplo, os reflexos palpebrais, porém, neste estudo, os animais perderam o reflexo palpebral após 15' da anestesia, só retornando após a sua reversão anestésica aos 45'. Como o grau de sedação e analgesia produzido pelos agonistas- $\alpha_2$  não está relacionado apenas à densidade, à localização e ao tipo de receptor  $\alpha_2$  do animal, mas, também, à seletividade e à afinidade de cada molécula do fármaco aos receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , e a dexmedetomidina possui uma relação de seletividade entre os receptores  $\alpha$  extremamente elevada, acredita-se que isso poderia justificar a perda dos reflexos palpebrais neste estudo. Por sua vez, a aplicação da metadona em cães pode levar a um decúbito lateral espontâneo, podendo até mesmo apresentar rotação de globo ocular e relaxamento de tônus de mandíbula. Portanto, é mais plausível afirmar que a associação da dexmedetomidina e da metadona ao agente dissociativo pode ter levado a essa resposta [14; 15; 16].

A associação anestésica de metadona (0,1mg/kg), dexmedetomidina (5µg/kg) e cetamina S (+) (8mg/kg) mostrou-se uma opção aceitável para contenção química de macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*) de forma segura e confiável, com relaxamento muscular satisfatório e um plano anestésico ideal para procedimentos clínicos dentro de até 45 minutos. Porém, seria interessante um estudo para avaliar se essa dose do opioide seria suficiente em promover analgesia cirúrgica.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro, e ao Centro de Medicina e Pesquisa em Animais Silvestres (CEMPAS), pelo apoio logístico.

## Referencias

- 1 IUCN 2013. IUCN Red List of Threatened Species. Version 2013.2. Disponível em: <http://www.iucnredlist.org>.
- 2 Jardim MM. A Ecologia Populacional de Bugios-Ruivos (*Alouatta guariba*) nos Municípios de Porto Alegre e Viamão, RS, Brasil [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Campinas; 2005.
- 3 Monteiro SLS. O atipamezol e a ioimbina no antagonismo dos efeitos da dexmedetomidina, administrada em associação com a cetamina para a contenção química em papagaios verdadeiros (*amazona aestiva*) [dissertação]. Botucatu - SP: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista; 2012.
- 4 Harrison GJ. Anesthesiology. In: Harrison GJ, Harrison LR (Eds.). Clinical Avian. Medicine and Surgery. Philadelphia: WB Saunders; 1986. p. 549-559.
- 5 Rassy FB. Contenção química com dexmedetomidina associada à cetamina em quatis (*Nasua nasua*) e a reversão dos efeitos sedativos pela ioimbina e o atipamezol [dissertação]. Botucatu - SP: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista; 2010.
- 6 Galante R, et al. Continuous infusion of propofol or intermittent bolus of tiletamine-zolazepam in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). Vet Anaesth Analg Mar 2014.
- 7 Vié JC et al. Anesthesia of wild red howler monkeys (*Alouatta seniculus*) with medetomidine/ketamine and reversal by atipamezole. Am J Primatol 1998;45(4):399-410.
- 8 Popilskis S et al. Is preoperative fasting necessary? J Med Primatol 1992;21(7-8):349-52.



- 9 Liguori A, Morse WH, Bergman J. Respiratory effects of opioid full and partial agonists in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277(1):462-72.
- 10 Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4th ed. Blackwell Publishing: Iowa; 2007.
- 11 Atalan, G et al. Effect of medetomidine-butorphanol-ketamine anaesthesia and atipamezole on heart and respiratory rate and cloacal temperature of domestic pigeons. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2002;49(6):281-5.
- 12 Spolti P et al.) Efeitos da associação de tiletamina/zolazepam ou cetamina S(+)/ midazolam/tramadol para contenção química em bugios-ruivos (*Allouatta guariba clamitans*). *Pesq Vet Bras*. 2013;33(2):236-240.
- 13 Díaz M, Becker DE. Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia. *Anesth Prog*. 2010;57(1):25-32.
- 14 Bacchiega TS, Simas RC. Dexmedetomidina um novo medicamento na anestesiologia veterinária. *Rev Cient Eletr Med Vet*. 2008;(10).
- 15 Maiante AA et al. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2009;32(4):317-28.
- 16 Puumala T, Riekkinen P, Sirviö J. Modulation of vigilance and behavioral activation by alpha-1 adrenoceptors in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;56(4):705-12.



**Figura 3.** Contenção química em *Alouatta guariba clamitans*. (A) Aferição da temperatura retal através do termômetro digital. (B) Aferição da FC e  $f$ . (C) Posicionamento do sensor do *doppler* ultrassônico na artéria femoral. (D) Aferição da pressão arterial sistólica.

**Tabela 1.** Mediana, máximo e mínimo da frequência cardíaca (FC) e respiratória (*f*) após a administração de metadona (0,1mg/kg - IM), dexmedetomidina (5µg/kg - IM) e cetamina S(+) (8mg/kg - IM) em cinco macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*) com cinco repetições.

<b>Tempo</b>	<b>FC</b>	<b>f</b>
<b>5'</b>	142,0 [128,0-152,5] a	26,0 [19,0-34,0] a
<b>15'</b>	120,0 [108,5-133,0] ab	25,0 [17,5-28,0] ab
<b>25'</b>	112,0 [103,0-120,0] bc	20,0 [16,0-25,8] abc
<b>35'</b>	104,0 [95,0-120,0] c	20,0 [16,0-24,0] bc
<b>45'</b>	108,0 [95,0-120,0] c	20,0 [16,0-20,5] c
<b>P</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

\*Medianas seguidas pela mesma letra na coluna não diferiram estatisticamente pelo Teste de Tukey (P>0,05).

**Tabela 2.** Mediana, máximo e mínimo da temperatura retal (TR) após a administração de metadona (0,1mg/kg - IM), dexmedetomidina (5µg/kg - IM) e cetamina S(+) (8mg/kg - IM) em cinco macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*) com cinco repetições.

<b>Tempo</b>	<b>TR</b>
<b>5'</b>	38,1 [37,7-38,8] a
<b>15'</b>	37,7 [37,3-38,4] ab
<b>25'</b>	37,3 [36,9-38,2] bc
<b>35'</b>	37,2 [36,7-37,8] c
<b>45'</b>	37,1 [36,6-37,8] c
<b>P</b>	<b>&lt;0,001</b>

\*Medianas seguidas pela mesma letra na coluna não diferiram estatisticamente pelo Teste de Tukey (P>0,05).

**Tabela 3.** Mediana, máximo e mínimo da pressão arterial sistólica (PAS) após a administração de metadona (0,1mg/kg - IM), dexmedetomidina (5µg/kg - IM) e cetamina S(+) (8mg/kg - IM) em cinco macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*) com cinco repetições.

<b>Tempo</b>	<b>PAS</b>
<b>5'</b>	80,0 [68,8-95,0] a
<b>15'</b>	82,0 [64,5-91,2] a
<b>25'</b>	80,0 [67,2-95,0] a
<b>35'</b>	83,0 [71,5-91,0] a
<b>45'</b>	82,0 [68,8-90,5] a
<b>P</b>	<b>0,449</b>

\*Medianas seguidas pela mesma letra na coluna não diferiram estatisticamente pelo Teste de Tukey (P>0,05).

**Tabela 4.** Mediana, máximo e mínimo do reflexo palpebral (RP) após a administração de metadona (0,1mg/kg - IM), dexmedetomidina (5µg/kg - IM) e cetamina S(+) (8mg/kg - IM) em cinco macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*) com cinco repetições.

<b>Tempo</b>	<b>RP</b>
<b>5'</b>	2,0 [1,0-2,0] a
<b>15'</b>	0,0 [0,0-1,0] b
<b>25'</b>	0,0 [0,0-0,0] b
<b>35'</b>	0,0 [0,0-0,2] b
<b>45'</b>	0,0 [0,0-1,0] b
<b>P</b>	<b>&lt;0,001</b>

\*Medianas seguidas pela mesma letra na coluna não diferiram estatisticamente pelo Teste de Tukey (P>0,05).

3.3 EFEITOS DO ATIPAMEZOL E DA IOIMBINA ISOLADOS OU EM ASSOCIAÇÃO COM A NALOXONA NA REVERSÃO ANESTÉSICA DE MACACOS BUGIOS (*Alooutta guariba clamitans*) ANESTESIADOS COM METADONA, DEXMEDETOMIDINA E CETAMINA S(+).

REVERSÃO ANESTÉSICA EM MACACOS BUGIOS (*Alooutta guariba clamitans*)

**Sharlenne Leite da Silva Monteiro<sup>1</sup>, Ramiro Neves Dias Neto<sup>1</sup>, Gustavo Calasans Marques<sup>1</sup>, Máira Sales Castilho<sup>1</sup>, Carlos Roberto Teixeira<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Departamento de Cirurgia Veterinária e Anestesiologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

**Correspondência:** Carlos Roberto Teixeira, Departamento de Cirurgia Veterinária e Anestesiologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Univ Estadual Paulista (UNESP), Rubião Júnior s/n, 18618970, Botucatu - SP, Brasil. Tel.: +055 14 38802040. E-mail: [teixeiracr@fmvz.unesp.br](mailto:teixeiracr@fmvz.unesp.br)

### **Resumo**

**Introdução:** O presente estudo aborda os efeitos causados pela reversão anestésica do atipamezol (25µg/kg) e da ioimbina (0,2mg/kg) isolados ou em associação com a naloxona (0,2mg/kg) em macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*) anestesiados com metadona (0,1mg/kg), dexmedetomidina (5µg/kg) e cetamina S(+) (8mg/kg). A hipótese é a aceleração da recuperação anestésica de forma segura e eficaz após a utilização da associação de um antagonista  $\alpha_2$  adrenérgico com o antagonista narcótico em comparação ao uso de antagonistas isolados.

**Métodos:** Foram utilizados cinco macacos bugios adultos e hípidos, submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 3 horas. O protocolo anestésico foi aplicado, por via IM, no músculo semimembranoso. Decorridos 45 minutos da anestesia, foi aplicado o tratamento selecionado, pela via IV. Foi observado o tempo de recuperação dos animais em minutos, bem como a qualidade da recuperação através de escores avaliados por três pesquisadores não cientes do tratamento aplicado.

**Resultados:** Alguns animais apresentaram vômitos e sialorréia. Não houve diferença significativa no tempo de recuperação. Na avaliação individual da qualidade da recuperação, o tratamento com atipamezol associado à naloxona mostrou-se superior aos demais.

**Conclusão:** A aplicação de antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgico isolados ou associados à antagonista narcótico não apresentou efeitos adversos. O tratamento com ioimbina associada à naloxona revelou menor tempo de recuperação.

**Palavras chaves:** Opioides. Antagonista. Primatas.

## Introdução

O gênero *Alouatta*, popularmente chamados de bugios ou macacos gritadores ou roncadores, apresenta ampla distribuição geográfica ocorrendo desde o México até o estado do Rio Grande do Sul, no Brasil [1]. Trata-se de animais que apresentam inúmeras diferenças fisiológicas, anatômicas e comportamentais quando comparados a outros gêneros de primatas. As famílias Cercopithecidae (macaco rhesus, mandril) e Cebidae (macaco prego) são as mais utilizadas em pesquisas biomédicas devido a grande similaridade entre o homem, sobretudo em estudos de hematologia, imunologia e virologia, assim como na avaliação da tolerância e eficácia terapêutica [2].

Para a manipulação dos primatas não humanos é necessário um método de contenção química, que deve promover a imobilização, analgesia e relaxamento muscular no animal o suficiente para realização do procedimento a ser executado, sem causar riscos e injúrias para equipe e/ou para o animal. Entre os protocolos anestésicos mais utilizados em primatas não humanos, destaca-se a associação dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos com o fármaco dissociativo [3].

Uma recuperação anestésica de curta duração em espécies selvagens, tanto em animais mantidos em cativeiro (*ex situ*) como também aqueles de vida livre (*in situ*), é altamente desejável. É essencial que o animal esteja perfeitamente consciente logo após sua soltura, sendo capaz de se locomover, defender-se ou fugir de predadores, além de restaurar a sua hierarquia social em um grupo, evitar acidentes, como quedas ou afogamentos, estresse e alterações fisiológicas, como bradipneia e hipotermia, relacionadas ao tempo de sedação e de decúbito prolongado [4].

Observou-se ainda que alguns procedimentos são relativamente curtos se comparados com a duração da anestesia, levando ao estresse térmico e metabólico desnecessário para o animal, por isso a importância de se possuir fármacos que revertam à ação dos anestésicos utilizados, com isso, ocasiona-se uma recuperação mais rápida para o paciente [5]. Nesse sentido, esse estudo teve o objetivo de avaliar e comparar os efeitos da reversão anestésica

do atipamezol<sup>5</sup> (25µg/kg) e ioimbina<sup>6</sup> (0,2mg/kg) isolados ou em associação com a naloxona<sup>7</sup> (0,2mg/kg) em macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*). A hipótese é a aceleração da recuperação anestésica de forma segura e eficaz após a utilização da associação de um antagonista  $\alpha_2$  adrenérgico com o antagonista narcótico em comparação ao uso de antagonistas isolados.

## **Materiais e Métodos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (Unesp Botucatu - CEUA - 105/2014), Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SISBIO - 448401) e do Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio).

### **Animais**

Foram utilizados cinco macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*), adultos, hígdos (comprovados através de exames laboratoriais) e com peso que variava entre 3,5 - 7kg. Os animais pertenciam ao Centro de Medicina e Pesquisa em Animais Silvestres (CEMPAS), localizado no estado de São Paulo.

Os macacos foram alimentados de acordo com as normas da instituição. Em geral, água e uma variedade de frutas e vegetais foram fornecidas *ad libitum*.

### **Procedimento**

Todos os animais sofreram contenção física através do uso de puçá e logo em seguida era aplicado pela via IM, entre os músculos semi-tendinoso e semi-membranoso, o protocolo anestésico (metadona<sup>8</sup> 0,1mg/kg [6], dexmedetomidina<sup>9</sup> (5µg /kg) com cetamina S(+)<sup>10</sup> (8mg/kg), decorrido os 5 minutos da aplicação anestésica os animais eram levados para a monitoração anestésica numa sala isolada, climatizada e sem estímulos sonoros.

---

<sup>5</sup> Antisedan®, Pfizer, La Molina, Lima, Peru.

<sup>6</sup> Yohimbine vet®, Richmond, Argentina.

<sup>7</sup> Narcan®, Cristália, Itapira, SP, Brasil.

<sup>8</sup> Mytedon®, Cristália, Itapira, SP, Brasil.

<sup>9</sup> Dexdomitor®, Pfizer, La Molina, Lima, Peru.

<sup>10</sup> Ketamin S(+), Cristália, Itapira, SP, Brasil.

Posicionado em mesa com colchão térmico eram aferidos os seguintes parâmetros: frequência cardíaca (FC) respiratória ( $f$ ), temperatura retal (TR) e pressão arterial sistólica (PAS) pelo método não-invasivo com a utilização de um Doppler ultrassônico<sup>11</sup> com o seu sensor posicionado sobre a artéria safena e o manguito neonatal aplicado em volta do terço médio da região femoral. A temperatura foi aferida através de um termômetro digital e a FC e  $f$  foram aferidos por meio de estetoscópio (Figura 3). Estes parâmetros foram aferidos em intervalos de 10 minutos e devidamente anotados em fichas individuais (Anexo B).

Em um delineamento experimental oculto aleatorizado, os animais foram divididos em cinco grupos. Em todos os animais foi utilizado o mesmo protocolo anestésico e após 45 minutos da administração do protocolo era aplicado solução NaCl 0,9 % para o tratamento controle (TC), 25µg/kg de atipamezol para o tratamento ATI, 0,5 mg/kg de ioimbina para o tratamento IOI, atipamezol (25µg/kg) com naloxona (0,2 mg/kg) para o tratamento ATI<sub>NALOX</sub> e o tratamento IOI<sub>NALOX</sub> composto de ioimbina (0,5 mg/kg) associado à naloxona (0,2 mg/kg), administrados, por via IV, na veia ulnar dos primatas. Após a aplicação do reversor, o animal era colocado em uma gaiola em decúbito dorsal, o período de recuperação total foi compreendido desde a aplicação do antagonista até a total recuperação do paciente, quando o animal apresentava-se em pé sem ataxia. A recuperação foi avaliada utilizando escores variando de zero (0) a três (3) de acordo com Galante (2013) [7] (Tabela 5). Os tratamentos foram administrados por um único indivíduo não ciente do grupo estudado. Os animais foram avaliados por 3 pesquisadores não ciente do tratamento instituído.

#### Análise estatística

Foi utilizado o Teste de Kruskal-Wallis (não paramétrico) para comparação dos grupos ( $P < 0,05$ ). Quando significativo, foi realizado o teste de Tukey para comparação das medianas.

---

<sup>11</sup> Doppler Vascular Eletrônico Parks Medical



## Resultados

Quanto ao escore da recuperação, o tratamento ATI foi diferente estatisticamente de ATI<sub>nalox</sub>, porém ambos não diferiram dos demais grupos (Tabela 6).

Não se detectou diferença estatística entre os grupos analisados pelo avaliador 1 e pelo avaliador 2 (Tabelas 7 e 8).

Não ocorreu diferença estatística entre os grupos quando comparada a mediana dos avaliadores (Tabela 9).

Não houve diferença estatística entre os grupos para a característica tempo de recuperação (Tabela 10).

## Discussão

Dois animais apresentaram sialorréia e um apresentou nistagmo após a reversão utilizando os antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, ioimbina e atipamezol. Reação não esperada porque a duração da cetamina é de aproximadamente 30 minutos [8; 9], e a reversão anestésica nos animais deste estudo deu-se após 45 minutos da aplicação anestésica. Silva et al. [10] citam, em seu trabalho, que, após a administração da cetamina, as pupilas dilatam-se moderadamente, podendo ocorrer nistagmo, lacrimejamento e salivação, entretanto volta-se a salientar que já havia decorrido 45 minutos do efeito imediato, após aplicação da cetamina no presente estudo. Os opioides podem causar náuseas e vômitos [11]. Os humanos que receberam morfina e pequenas doses de cetamina apresentaram, na recuperação anestésica, náuseas e vômitos [10]. Fato que pode ter ocorrido, nesta pesquisa, ao antagonizar o agonista  $\alpha_2$  adrenérgico, assim, restando o opioide associado à cetamina, e essa associação pode ter prologando os efeitos adversos nesses animais.

Ao antagonizar o opioide e o agonista  $\alpha_2$  adrenérgico, dois animais apresentaram vômitos logo após a aplicação do tratamento, segundo Rassy [4], esses efeitos indesejáveis podem ser evitados pela diminuição da velocidade de aplicação quando utilizada a via IV.

Não houve diferenças significativas quanto ao tempo de recuperação entre os tratamentos, porém podemos observar na tabela 11 o tempo de recuperação de cada animal em cada tratamento instuído foi clinicamente diferente e o grupo IOI<sub>nalox</sub> os animais apresentaram menores tempo de recuperação. No tratamento ATI, a média da recuperação foi de  $61,8 \pm 22,2$  minutos, diferente do encontrado por Vié et al. [12], que obtiveram uma média de  $51,0 \pm 23,2$  minutos ao antagonizar os efeitos da medetomidina  $150\mu\text{g}/\text{kg}$  associada à cetamina  $4\text{mg}/\text{kg}$  com atipamezol ( $763 \pm 38\mu\text{g}/\text{kg}$ ) em bugios-ruivos (*Alouatta seniculus*), mas o tratamento ATI<sub>nalox</sub> teve uma recuperação de  $40,2 \pm 31$  minutos. Isso demonstra que no tratamento ATI a recuperação foi prolongada devido ao efeito residual da metadona associada à cetamina S(+) e, ao antagonizarem-se os dois fármacos, deu-se a diminuição do tempo de recuperação.

O mesmo ocorreu com o tratamento IOI, cuja média de recuperação foi de  $46,6 \pm 9,5$  minutos e o tratamento IOI<sub>nalox</sub> que foi de  $21 \pm 18,6$  minutos. Kreeger e Seal [13] consideraram que a ioimbina exerce um efeito antagonista parcial sobre a cetamina, bloqueando alguns dos subtipos de receptores, mas não antagoniza seus efeitos totais. Isso poderia justificar o tempo de recuperação dos tratamentos IOI e IOI<sub>nalox</sub>, do trabalho em foco, terem sido menores que os tratamentos ATI e ATI<sub>nalox</sub>, porém mais estudos seriam necessários para avaliar esse fenômeno.

A ioimbina ( $0,3\text{mg}/\text{kg}$ ) antagonizou significativamente melhor que o atipamezol ( $0,1\text{mg}/\text{kg}$ ) a hipotermia causada pela aplicação de medetomidina ( $0,3\mu\text{g}/\text{kg}$ , reduzindo os seus efeitos farmacológicos e o tempo de recuperação [12].

Ao comparar o tempo de recuperação ao usar atipamezol ou ioimbina em quatis (*Nasua nasua*) anestesiados com dexmedetomidina ( $12\mu\text{g}/\text{kg}$ ) e cloridrato de cetamina ( $10\text{mg}/\text{kg}$ ), Rassy [6] também não obteve diferenças significativas, o grupo ioimbina ( $0,25\text{mg}/\text{kg}$ ) apresentou  $50,1 \pm 12,4$  minutos, o grupo atipamezol ( $0,15\text{mg}/\text{kg}$ ),  $55,6 \pm 20,1$  minutos e o grupo placebo  $92,0 \pm 11$  minutos.

A relação de seletividade  $\alpha_2:\alpha_1$  da medetomidina em ratos é de 1600:1, e a seletividade do atipamezol e ioimbina seria 8526:1, 40:1, respectivamente [13; 14].

Observou-se que a seletividade do atipamezol aos receptores  $\alpha_2$  é 200 a 300 vezes superior à ioimbina. A reversão dos efeitos da medetomidina pelo atipamezol em cães foi obtida com a administração de doses 4 a 6 vezes superiores às do agonista. Em felinos, as doses necessárias são 2 a 4 vezes maiores [15]. As doses usadas neste estudo foram de 25 $\mu$ g/kg de atipamezol, que seria 5 vezes a dose da dexmedetomidina (5 $\mu$ g/kg); e a da ioimbina foi de 0,2mg/kg, que seria 40 vezes a dose do agonista  $\alpha_2$  adrenérgico.

A naloxona é desprovida de atividade intrínseca, mas apresenta a mesma afinidade pelos receptores opioides. Ao ligar-se ao receptor, a molécula da naloxona ocupa o receptor e desloca o agonista opioide de seu sítio, assim, impedido o aparecimento de seu efeito, sem ativar os mecanismos celulares que decorrem da ligação de um agonista opioide nesse receptor.

Três pesquisadores avaliaram a qualidade da recuperação anestésica dos animais e, entre eles, não houve diferenças significativas nos tratamentos. Contudo deu-se uma discordância entre os avaliadores, na avaliação do escore ouro (que é representado por pesquisador mais experiente nesse tipo de avaliação), em que ocorreu diferença significativa entre os tratamentos ATI e ATI<sub>nalox</sub> e os demais tratamentos. O tratamento ATI obteve a pior recuperação, o animal teve retorno agitado, com severa ataxia e risco de injúria; e o grupo ATI<sub>nalox</sub> apresentou a melhor recuperação, o animal assinalou mudança de decúbito com mínimos movimentos atáxicos, levantou-se com uma ou duas tentativas e foi capaz de ambular com somente ligeira ataxia. Os pesquisadores 1 e 2 não obtiveram diferenças significativas nas suas avaliações, havendo uma concordância entre eles. Podemos concluir que no quesito tempo o grupo IOI<sub>nalox</sub> obteve menor tempo de recuperação, e segundo a análise do escore ouro o tratamento ATI<sub>nalox</sub> a melhor recuperação.

## **Agradecimentos**

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro, e ao Centro de Medicina e Pesquisa em Animais Silvestres (CEMPAS), pelo apoio logístico.

## Referências

- 1 Gregorim, R. Taxonomia e Variação Geográfica dos Gêneros *Alouatta* Lacépède (Primates, Atelidae) no Brasil. Revista Brasileira de Zoologia 23(1), março 2006, p.64-144.
- 2 Pissinati, A.; Andrade, M.C.R. In: Andrade, A.; Andrade, M.C.R.; Marinho, A.M.; Ferreira Filho, J. Biologia, Manejo e Medicina de Primatas Não Humanos na Pesquisa Biomédica. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2010. p. 21-40.
- 3 Cubas ZS, Silva JCR, Catão-dias JL. Tratado de Animais Selvagens-Medicina Veterinária. São Paulo: Roca; 2006.
- 4 Rassy FB. Contenção química com dexmedetomidina associada à cetamina em quatis (*Nasua nasua*) e a reversão dos efeitos sedativos pela ioimbina e o atipamezol [dissertação]. Botucatu - SP: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista; 2010.
- 5 Monteiro SLS. O atipamezol e a ioimbina no antagonismo dos efeitos da dexmedetomidina, administrada em associação com a cetamina para a contenção química em papagaios verdadeiros (*amazona aestiva*) [dissertação]. Botucatu - SP: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista; 2012.
- 6 Pissinati, A.; Andrade, M.C.R. In: Andrade, A.; Andrade, M.C.R.; Marinho, A.M.; Ferreira Filho, J. Biologia, Manejo e Medicina de Primatas Não Humanos na Pesquisa Biomédica. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2010. p. 21-40.
- 7 Galante R, et al. Continuous infusion of propofol or intermittent bolus of tiletamine-zolazepam in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). Vet Anaesth Analg Mar 2014.
- 8 Cubas ZS, Silva JCR, Catão-dias JL. Tratado de Animais Selvagens-Medicina Veterinária. São Paulo: Roca; 2006.
- 9 Popilskis S et al. Is preoperative fasting necessary? J Med Primatol 1992;21(7-8):349-52.
- 10 Silva FCC et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. Rev Neurocienc. 2010;18(2):227-37.
- 11 Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR. Avian medicine: principles and application. Florida: Wingers Publishing, INC; 1994.
- 12 Vié JC et al. Anesthesia of wild red howler monkeys (*Alouatta seniculus*) with medetomidine/ketamine and reversal by atipamezole. Am J Primatol 1998;45(4):399-410.
- 13 Kreeger TJ, Seal US. Failure of yohimbine hydrochloride to antagonize ketamine hydrochloride immobilization of gray wolves. Journal of Wildlife Diseases. 1986;22:600-3.
- 14 Haapalinna A et al. Evaluation of the effects of a specific alpha 2-adrenoceptor antagonist, atipamezole, on alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor subtype binding, brain neurochemistry and behaviour in comparison with yohimbine. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1997 Nov;356(5):570-82.
- 15 Bacchiega TS, Simas RC. Dexmedetomidina um novo medicamento na anestesiologia veterinária. Rev Cient Eletr Med Vet. 2008;(10).

**Tabela 5.** Escore de recuperação de macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*) segundo Galante (2013).

ESCORES	CRITÉRIOS
ESCORE (3)	mudança de decúbito com mínimos movimentos atáxicos, animal se levanta em uma ou duas tentativas e é capaz de ambular com somente ligeira ataxia
ESCORE (2)	mudança de decúbito com moderados movimentos atáxicos, requerendo mais de duas tentativas para se levantar, ambulação com moderada ataxia e incoordenação
ESCORE (1)	faz várias tentativas para mudança de decúbito com severa ataxia, tenta se levantar mas frequentemente cai, e finalmente ambula com notável ataxia e incoordenação
ESCORE (0)	animal permanece no mesmo decúbito por mais de 30 minutos após o final da anestesia, é irresponsivo a estímulos e não faz nenhum esforço para mudar de decúbito, ou tem retorno anestésico agitado, com severa ataxia e risco de injúria

**Tabela 6.** Avaliação do escore de recuperação do avaliador ouro segundo os grupos analisados.

Grupo	Mediana [percentis 25 e 75%]
CONTROLE	0,0 [0,0-0,8] ab
IOIMBINA	1,0 [0,0-2,2] ab
ATIPAMEZOL	0,0 [0,0-0,5] a
IOI+NALOX	2,0 [1,8-3,0] ab
ATIP+NALOX	3,0 [2,8-3,0] b
P	0,016

\*Medianas seguidas pela mesma letra na coluna não diferiram estatisticamente entre si pelo Teste de Tukey (P>0,05)

**Tabela 7.** Avaliação do escore de recuperação do avaliador 1 segundo os grupos analisados.

<b>Grupo</b>	<b>Mediana [percentis 25 e 75%]</b>
CONTROLE	3,0 [1,5-3,0] a
IOIMBINA	1,0 [0,0-2,2] a
ATIPAMEZOL	0,0 [0,0-2,0] a
IOI+NALOX	2,0 [2,0-3,0] a
ATIP+NALOX	3,0 [2,5-3,0] a
P	0,067

\*Medianas seguidas pela mesma letra na coluna não diferiram estatisticamente entre si pelo Teste de Tukey ( $P>0,05$ ).

**Tabela 8.** Avaliação do escore de recuperação do avaliador 2 segundo os grupos analisados.

<b>Grupo</b>	<b>Mediana [percentis 25 e 75%]</b>
CONTROLE	1,0 [0,0-2,2] a
IOIMBINA	1,0 [0,0-2,0] a
ATIPAMEZOL	2,0 [0,8-2,2] a
IOI+NALOX	2,0 [0,8-3,0] a
ATIP+NALOX	2,0 [1,8-2,0] a
P	0,676

\*Medianas seguidas pela mesma letra na coluna não diferiram estatisticamente entre si pelo Teste de Tukey ( $P>0,05$ ).

**Tabela 9.** Mediana dos três avaliadores na avaliação da qualidade da recuperação anestésica.

<b>Grupo</b>	<b>Mediana [percentis 25 e 75%]</b>
CONTROLE	2,0 [0,0-3,0] a
IOIMBINA	1,0 [0,0-2,2] a
ATIPAMEZOL	0,0 [0,0-2,0] a
IOI+NALOX	2,0 [2,0-3,0] a
ATIP+NALOX	3,0 [1,8-3,0] a
P	0,151

\*Medianas seguidas pela mesma letra na coluna não diferiram estatisticamente entre si pelo Teste de Tukey ( $P>0,05$ ).

**Tabela 10.** Média  $\pm$  desvio padrão da variável Tempo (minutos) de recuperação, segundo os grupos analisados.

<b>Grupo</b>	<b>Média <math>\pm</math> desvio padrão</b>
CONTROLE	62,0 $\pm$ 36,0 a
IOIMBINA	46,6 $\pm$ 9,5 a
ATIPAMEZOL	61,8 $\pm$ 22,2 a
IOI+NALOX	21,0 $\pm$ 18,6 a
ATIP+NALOX	40,2 $\pm$ 31,0 a
P	0,096

\*Medianas seguidas pela mesma letra na coluna não diferiram estatisticamente entre si pelo Teste de Tukey (P>0,05).

**Tabela 11.** Tempo (minutos) da recuperação anestésica de macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*), segundo os grupos analisados.

<b>Tratamento</b>	<b>Animal 1</b>	<b>Animal 2</b>	<b>Animal 3</b>	<b>Animal 4</b>	<b>Animal 5</b>
CONTROLE	110	62	22	83	33
IOIMBINA	54	50	49	50	30
ATIP	64	89	63	66	27
IOI+NALOX	12	29	5	50	9
ATI+NALOX	20	40	16	93	32

## ***4. Discussão Geral***

---



## 4 DISCUSSÃO

---

A metadona na dose de 0,1mg/kg não ocasionou depressão respiratória, como citado por Tranquilli, Thurmon e Grimm (2007). Verificou-se um decréscimo da frequência respiratória ao longo dos momentos, revelando diferença significativa entre o momento 5' com os momentos 35' e 45'. Quando Vié et al. (1998) utilizaram a associação medetomidina (150µg/kg) e cetamina (4mg/kg) em macacos ruivos (*Alouatta seniculus*), também, observaram diminuição da frequência respiratória ao longo do tempo.

A principal alteração cardiovascular encontrada foi à redução da frequência cardíaca no momento 35'. Essa redução é atribuída à diminuição da atividade simpática, que é uma resposta característica dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos (ATALAN et al., 2002).

Não ocorreram alterações na pressão arterial sistólica. Spolti et al., (2013) encontraram o mesmo resultado com bugios-ruivos (*Alouatta guariba clamitans*) anestesiados com cetamina S(+) (10mg/kg), midazolam (1mg/kg) e tramadol (2mg/kg).

Os animais eram mantidos em sala com temperatura controlada e deitados sobre colchões térmicos, mesmo assim, houve decréscimo da temperatura retal. A hipotermia leve é comum durante a sedação profunda ou anestesia geral e é frequentemente associada com o desconforto do paciente, ocorre devido à redistribuição do calor central para as extremidades e tecidos periféricos pela vasodilatação induzida pela anestesia, depressão do centro termorregulatório hipotalâmico e redução dos tremores (DIAZ; BECKER, 2010).

É sabido que a anestesia dissociativa mantém os reflexos de proteção como, por exemplo, os reflexos palpebrais, porém, neste estudo, os animais perderam o reflexo palpebral após 15' da anestesia, só retornando após a sua reversão anestésica aos 45'. Como o grau de sedação e analgesia produzido pelos agonistas- $\alpha_2$  não está relacionado apenas à densidade, localização e ao tipo de receptor  $\alpha_2$  do animal, mas, também, com a seletividade e afinidade de cada molécula do fármaco aos receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , e a dexmedetomidina possui uma relação de seletividade entre os receptores  $\alpha$  extremamente elevada, sendo de 1600:1 (PUUMALA et al., 1997; BACCHIEGA; SIMAS, 2008).

Por sua vez, a aplicação da metadona em cães levou a um decúbito lateral espontâneo, podendo até mesmo apresentar rotação de globo ocular e relaxamento de tónus de mandíbula (MAIANTE et al., 2009).

Portanto, a associação da dexmedetomidina e da metadona ao agente dissociativo pode ter levado a essa resposta. Acredita-se que isso poderia justificar a perda dos reflexos palpebrais no nosso trabalho.

Dois animais apresentaram sialorréia e um apresentou nistagmo após a reversão utilizando os antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, ioimbina e atipamezol. Reação não esperada porque a duração da cetamina é de aproximadamente 30 minutos (RITCHIE; HARRISON; HARRISON, 1994), e a reversão anestésica dos animais deste estudo foi após 45 minutos da aplicação anestésica. Silva et al. (2010) relatam em seu trabalho que, após a administração da cetamina, as pupilas dilataram-se moderadamente, podendo, assim, ocorrer nistagmo, lacrimejamento e salivação, entretanto volta-se a salientar que já havia decorrido 45 minutos do efeito imediato, após aplicação, da cetamina no estudo em foco. Os opioides podem causar náuseas e vômitos (SPINOSA, 1996). Os humanos que receberam morfina e com pequenas doses de cetamina apresentaram na recuperação anestésica náuseas e vômitos (WEINBROUM, 2003). Fato que pode ter ocorrido nesta pesquisa, pois, ao antagonizar o agonista  $\alpha_2$  adrenérgico, restou o opioide associado à cetamina e essa associação pode ter prolongando os efeitos adversos nesses animais.

Ao antagonizar o opioide e o agonista  $\alpha_2$  adrenérgico, tanto com a ioimbina quanto com o atipamezol, dois animais apresentaram vômitos logo após a aplicação do tratamento, segundo Rassy (2010), esses efeitos indesejáveis podem ser evitados pela diminuição da velocidade de aplicação quando utilizada a via IV.

Estatisticamente, não houve diferenças significativas quanto ao tempo de recuperação entre os tratamentos. No tratamento ATI, a média da recuperação foi de  $61,8 \pm 22,2$  minutos, diferente do encontrado por Vié et al., (1998), que obteve uma média de  $51,0 \pm 23,2$  minutos, ao antagonizar os efeitos da medetomidina  $150\mu\text{g}/\text{kg}$  associada à cetamina  $4\text{mg}/\text{kg}$  com atipamezol ( $763 \pm 38\mu\text{g}/\text{kg}$ ) em bugios-ruivos (*Alouatta seniculus*), mas o tratamento ATI<sub>nalox</sub> teve uma recuperação de  $40,2 \pm 31$  minutos. Isso indica que no tratamento ATI a recuperação foi prolongada devido ao efeito residual da

metadona associada à cetamina S(+); e, ao antagonizar os dois fármacos, deu-se diminuição do tempo de recuperação. O mesmo ocorreu com o tratamento IOI, em que a média de recuperação foi de  $46,6 \pm 9,5$  minutos, e com o tratamento IOI<sub>nalox</sub>, que foi de  $21 \pm 18,6$  minutos. Kreeger e Seal (1986) consideram que a ioimbina exerce um efeito antagonista parcial sobre a cetamina, bloqueando alguns dos subtipos de receptores, mas não antagoniza seus efeitos totais. Isso poderia justificar o tempo de recuperação dos tratamentos IOI e IOI<sub>nalox</sub> deste trabalho terem sido menores que os dos tratamentos ATI e ATI<sub>nalox</sub>, porém mais estudos seriam necessários para avaliar esse fenômeno.

A ioimbina (0,3mg/kg) antagonizou significativamente melhor que o atipamezol (0,1mg/kg) a hipotermia causada pela aplicação de medetomidina (0,3µg/kg), com isso, reduzindo seus efeitos farmacológicos e o tempo de recuperação (HAAPALINNA et al., 1997).

Ao comparar o tempo de recuperação ao usar atipamezol ou ioimbina em quatis (*Nasua nasua*) anestesiados com dexmedetomidina (12µg/kg) e cloridrato de cetamina (10mg/kg), Rassy (2010) também não obteve diferenças significativas, o grupo ioimbina (0,25mg/kg) apresentou  $50,1 \pm 12,4$  minutos; o grupo atipamezol (0,15mg/kg),  $55,6 \pm 20,1$  minutos; e o grupo placebo,  $92,0 \pm 11$  minutos.

Vale ressaltar, que a relação de seletividade  $\alpha_2:\alpha_1$  da medetomidina em ratos é de 1600:1, e a seletividade do atipamezol e ioimbina seria 8526:1, 40:1, respectivamente (BACCHIEGA; SIMAS, 2008; TAKLUDER et al., 2009) fato importante para determinar as doses que serão utilizadas dos antagonistas para a reversão da anestesia, pois se for utilizada doses menores dos antagonistas em relação ao agonista pode não ocorrer uma reversão completa da anestesia.

Observou-se que a seletividade do atipamezol aos receptores  $\alpha_2$  é 200 a 300 vezes superior à ioimbina. A reversão dos efeitos da medetomidina pelo atipamezol em cães é obtida com a administração de doses 4 a 6 vezes superiores às do agonista. Em felinos, as doses necessárias são 2 a 4 vezes maiores (CULLEN, 1996). As doses usadas neste estudo foram de 25µg/kg de atipamezol, que seria 5 vezes a dose da dexmedetomidina (5µg/kg), e a da

ioimbina foi de 0,2mg/kg, que seria 40 vezes a dose do agonista  $\alpha_2$  adrenérgico.

A naloxona é desprovida de atividade intrínseca, mas evidencia a mesma afinidade pelos receptores opioides é dessa forma que antagoniza os efeitos dos opioides. Ao ligar-se ao receptor, a molécula da naloxona ocupa o receptor deslocando o agonista opioide de seu sítio, com isso, impedindo o aparecimento de seu efeito, sem ativar os mecanismos celulares que decorrem da ligação de um agonista opioide nesse receptor (MELIS et al., 2012).

Três pesquisadores avaliaram a qualidade da recuperação anestésica dos animais e, entre eles, não se deram diferenças significativas nos tratamentos. Mas houve uma discordância entre os avaliadores, na avaliação do escore ouro (que é representado por pesquisador mais experiente nesse tipo de avaliação), pois ocorreu diferença significativa entre os tratamentos ATI e ATI<sub>nalox</sub> com os demais tratamentos. O tratamento ATI obteve a pior recuperação, o animal teve retorno agitado, com severa ataxia e risco de injúria, e o grupo ATI<sub>nalox</sub>, a melhor recuperação, o animal apresentou mudança de decúbito com mínimos movimentos atáxicos, levantou-se com uma ou duas tentativas e foi capaz de ambular com ligeira ataxia. Os pesquisadores 1 e 2 não indicaram diferenças significativas nas suas avaliações e ocorreu uma concordância entre eles.

## **5. Conclusão**

---

## 5 CONCLUSÃO

---

- A associação anestésica de metadona (0,1mg/kg), dexmedetomidina (5µg/kg) e cetamina S(+) (8mg/kg) promove contenção química adequada por período de 45 minutos com pequenas alterações cardiovasculares em macacos bugios (*Alouatta guariba clamitans*).
- O protocolo ioimbina (0,5mg/kg) associado à naloxona (0,2mg/kg) reduz o tempo de recuperação anestésica.
- O atipamezol (25 µg/kg) associado à naloxona (0,2mg/kg) causa uma boa recuperação anestésica em Bugios.

## **6. Referências**

---

## 6 REFERÊNCIAS

---

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

ANSAH, O. B. **Use of the alpha-2-adrenoceptor agonists medetomidine and dexmedetomidine in the sedation and analgesia of domestic cats.** Helsinki: Academic Dissertation, Faculty of Veterinary Medicine, 2004.

ASSIS, V. D. L. **Estudo da interação de três exemplares de bugio (*Alouatta fusca*) cativos na fundação zoo-botânica de belo horizonte com três técnicas de enriquecimento ambiental.** In: XXII CONGRESSO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA UFLA, 2013, Lavras.

ATALAN G. et al., Effect of Medetomidine-butorphanol-ketamine anaesthesia and Atipamezole on Heart and Respiratory Rate and Cloacal Temperature of Domestic Pigeons, **Journal of Veterinary Medicine A**, v. 49, p. 281-285, 2002.

BACCHIEGA, T. S.; SIMAS, R. C. Dexmedetomidina um novo medicamento na anestesiologia veterinária. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Ano VI, n. 10, 2008.

BAGATIN, A. et al. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n 5, p. 606-617, 2002.

BRANDT, M. R., CABANSAG, S. R., FRANCE, C. P. Discriminative Stimulus Effects of *l*-a-Acetylmethadol (LAAM), Buprenorphine and Methadone in Morphine-Treated Rhesus Monkeys. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 282, n. 2, 1997.

BURTON, S. et al. Effects of medetomidine on serum insulin and plasma glucose concentrations in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 58, p. 1440-1442, 1997.

BUTELMAN, E. R.; WOODS, J. H. Effects of clonidine, dexmedetomidine and xylazine on thermal antinociception in rhesus monkeys. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 264, n. 2, p. 762-9, 1993.

CABRERA, A. Los nombres científicos de algunos monos americanos. **Ciencia**, Mexico, v. 9, p. 402 – 405, 1940.

CAMPAGNOL, D.; TEIXEIRA NETO, F. J.; GIORDANO, T.; FERREIRA, T. H.; MONTEIRO, E. R. Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Am J Vet Res.** v.68, n.12, p.1308-18, 2007.

CONNOLLY, R.; QUIMBY, F. W. Acepromazine-ketamine anesthesia in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). **Lab Anim Sci**, v. 28, n.1, p. 72-4, 1978.



Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/416295>>. (acessado em outubro 2014)

COSTA, M. Q.; TRANQUILIM, M. V. Atendimento de primatas do gênero *Alouatta* sp. Lacépede, 1799: experiências clínicas e estudo do impacto ambiental. **Revista Eletrônica Lato Sensu** – Ano 3, nº1, março de 2008.

CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. **Tratado de Animais Selvagens-Medicina Veterinária**. São Paulo: ROCA, 2006.

CULLEN, L. K. Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. **Br Vet J**, v. 152, n. 5, p. 519-35, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8885463>>. (acessado em setembro 2014)

DÍAZ, M.; BECKER, D. E.; Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia. **Anesth Prog**, v. 57, n. 1, p. 25-32, 2010.

DUQUE, J. C., OLESKOVICZ, N., GUIRRO, E. C. B. P., VALADAO, C. A. A., SOARES, V. E. Relative potency of ketamine and S(+)-ketamine in dogs. **J. vet. Pharmacol. Therap.** 31, 344–348.

FANTONI, D. T.; CORTOPASI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. S.; GORNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 3. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 117-128, 2002.

FRANCO, L. G. **Anestesia com cetamina s(+)** associada à atropina e xilazina em cães: avaliação cardíaca e bioquímica sérica. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Federal de Goiás, Goiana - Goiás, 2008.

FREISE, K. J. et al. Naloxone reversal of an overdose of a novel, long-acting transdermal fentanyl solution in laboratory Beagles. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 35 Suppl 2, p. 45-51, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22731775>>. (acessado em julho 2014)

GALANTE, R. et al. Continuous infusion of propofol or intermittent bolus of tiletamine-zolazepam in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). **Vet Anaesth Analg**, Mar. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24628955>>. (acessado em junho 2014)

GOLDBERG, S. R., FRIEDRICH, H., UTA, S., WOLFGANG, W. Aversive properties of nalorphine and naloxone in morphine-dependent rhesus monkeys. **The journal of pharmacology and experimental therapeutics**. v.179, n 2, 1971.

GORMAN, A. L.; ELLIOTT, K. J.; INTURRISI, C. E. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. **Neurosci Lett.**, p. 5-8, 1997.

GUNKEL, C.; LAFORTUNE, M. In: Current techniques in avian anesthesia. **Topics in Medicine and Surgery**. v. 14, n. 4, p. 263 – 276, 2005.

GREGORIN, R. Taxonomia e variacao geografica das especies do genero *Alouatta* Lacepede (Primates, Atelidae) no Brasil. **Revista Brasileira de Zoologia**. v. 23, n. 1, p. 64-144, 2006.

HAAPALINNA, A. et al. Evaluation of the effects of a specific  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist, atipamezole, on  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptor subtype binding, brain neurochemistry and behaviour in comparison with yohimbine. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol**, v. 356, p. 570-582, 1997.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. **Principles of sedation, analgesia and premedication**. Veterinary anaesthesia. 10. ed. London: WB Saunders, 2001.

HARRISON, G. J. **Anesthesiology**. In: HARRISON, G. J.; HARRISON, L. R. (Eds.). **Clinical Avian. Medicine and Surgery**. Philadelphia: WB Saunders, 1986. p.549-559.

HARVEY, A. R.; CHAMPE, P. C. **Opioids Analgesics and Antagonists**. In: **Pharmacology**. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, p. 133-142, 1992.

HEARTON, J. T.; BRAUTH, S. E. Effects of yohimbine as a reversing agent for ketamine-xylazine anesthesia in budgerigars. **Laboratory Animal Science**, v. 42, n. 1, p. 54-56, 1992.

HSU, W. H.; HEMBROUGH, F. B. Intravenous glucose tolerance test in cats: influence by acetylpromazine, ketamine, morphine, thiopental and xylazine. **American Journal Veterinary Research**, v. 43, n. 11, p. 2060- 2061, 1987.

HSU, W. H.; LU, Z. X. Effect of yohimbine on xylazine-ketamine anesthesia in cats. **J Am Vet Med Assoc**, v. 185, n. 8, p. 886-8, 1984. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6501048>>. (acessado em outubro 2014)

IUCN, 2013. IUCN red list of threatened species. **International Union for Conservation of Nature**. Disponível em: < <http://www.iucn.org> >. (acessado em junho 2015)

JARDIM, M. M. **A Ecologia Populacional de Bugios-Ruivos (*Alouatta guariba*) nos Municípios de Porto Alegre e Viamão, RS, Brasil**. 2005. 55fls. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.

KAARTINEN, M. J.; Survey of utilization of medetomidine and atipamezole in private veterinary practice in Quebec in 2002. **The Canadian Veterinary Journal**, n. 48, p. 725- 730, 2007.

KAMIBAYASHI, T.; MAZE, M. Clinical uses of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists. **Anesthesiology**, v. 93, n. p. 1345-1349, 2000.

KILANDER, K.; WILLIAMS, H. Yohimbine reduces neuropathology induced by ketamine/xylazine anesthesia. **Physiology & Behavior**, v. 51, p. 657-659, 1992.

KREEGER, T. J.; SEAL, U. S. Failure of yohimbine hydrochloride to antagonize ketamine hydrochloride immobilization of gray wolves. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 22, p. 600-603, 1986

LAURETTI, G. R. et al - Avaliação clínica dos efeitos hemodinâmicos, analgésicos, psicodélicos e de bloqueio neuromuscular da cetamina racêmica e de seu S(+) isômero. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 50, p.357-362, 2000.

LIPMAN, N. S.; PHILLIPS, P. A.; NEWCOMER, C. E. Reversal of ketamine/xylazine anesthesia in the rabbit with yohimbine. **Lab Anim Sci**, v. 37, n. 4, p. 474-7, 1987. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3669601>>. (acessado em agosto 2014)

LYNCH, S.; LINE, S. Failure of yohimbine to reverse ketamine anesthesia in rhesus monkeys. **Lab Anim Sci**, v. 35, n. 4, p. 417-8, 1985. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4046554>>. (acessado em outubro 2014)

LUDDERS, J. W. et al. Effects of ketamine, xylazine, and a combination of ketamine and xylazine in pekin ducks. **American Journal Veterinary Research**, vol. 50, n. 2, p. 245-249, 1989.

LUDDERS, J. W. **Anesthesia and analgesia in laboratory animals**. 2. ed. [S. l.]: American College of Laboratory Animal Medicine Series, 2001.

LUFT, A; MENDES, F. F. S(+) Cetamina em Baixas Doses: Atualização. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 55, n.4, p. 460-469, 2005.

MAIANTE, A. A. et al. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. **J Vet Pharmacol Ther.** v.32, p.317-328, 2009.

MARQUES, A.F.S.M.; MOURA, L.C. Sustentabilidade e desenvolvimento sustentável na utilização da terra. **Caderno de Geografia**, Belo Horizonte. v.13. n.21. p.77-92, 2003.

MELIS, S. et al. Chemical immobilization of chimpanzees (*Pan troglodytes*) using a combination of detomidine and ketamine. **Vet Anaesth Analg**, v. 39, n. 5, p. 520-8, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22823501>>. (acessado em setembro 2014)

MIRANDA, J. M. D. **Ecologia e Conservação de *Alouatta guariba clamitans* Cabrera, 1940 em Floresta Ombrófila Mista no Estado do Paraná, Brasil**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, 2004.

MIRANDA, J. M. D, I. P. BERNARDI, K. C. ABREU & F. C. PASSOS. Predation on *Alouatta guariba clamitans* Cabrera (Primates, Atelidae) by *Leopardus pardalis* (Linnaeus) (Carnivora, Felidae). **Revista Brasileira de Zoologia**, Curitiba, **22**(3): 793-795, 2005.

MONTEIRO, S. L. S. **O atipamezol e a ioimbina no antagonismo dos efeitos da dexmedetomidina, administrada em associação com a cetamina para a contenção química em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*)**. 2012. 64. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu - São Paulo, 2012.

MORO, J. V.; **Efeitos cardiovasculares e respiratórios da infusão contínua de naloxona ou tramadol, em coelhos anestesiados com isofluorano e submetidos à hipovolemia aguda**. *Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária)* - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal - São Paulo, 2009

POPILSKIS, S. et al. Epidural vs. IM oxymorphone analgesia after thoracotomy in dogs. **Vet Surg**, v. 20, n. 6, p. 462-467, 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1369531>>. (acessado em junho 2014)

PUUMALA, T.; RIEKKINEN, P.; SIRVIO, J. Modulation of vigilance and behavioral activation by alpha-1 adrenoceptors in the rat. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 56, n. 4, p. 705-712, 1997.

RASSY, F. B. **Contenção química com dexmedetomidina associada à cetamina em quatis (*Nasua nasua*) e a reversão dos efeitos sedativos pela ioimbina e o atipamezol**. 2010. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu - São Paulo, 2010.

RITCHIE, B. W.; HARRISON, G. J.; HARRISON, L. R. **Avian medicine: principles and application**. Florida: Wingers Publishing, INC, 1994.

SCHVARTSMAN, S.; WONG, A. Naloxona (narcan) no tratamento da intoxicação aguda em crianças por medicamentos contendo opiáceos e derivados. **Pediat**. v.2, 1980.

SCHWARTZ, D. D.; CLARK, T. P. Selectivity of atipamezole, yohimbine and tolazoline for alpha-2 adrenergic receptor subtypes: Implications for clinical reversal of alpha-2 adrenergic receptor mediated sedation in sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 21, p. 342 – 347, 1998.

SILVA, F. C. C. et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. **Rev Neurocienc**, v.18, n.2, p. 227-237, 2010.

SINCLAIR, M. D. Review of the physiological effects of  $\alpha$ 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 44, 2003.

SPINOSA, H. S.; GORNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

SPOLTI, P. et al. Efeitos da associação de tiletamina/zolazepam ou cetamina S(+)/ midazolam/tramadol para contenção química em bugios-ruivos (*Allouatta guariba clamitans*). **Pesq. Vet. Bras.** v.33, n.2, p.236-240, 2013.

TALUKDER, H. et al. Antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on medetomidine-induced diuresis in healthy dogs. **The Canadian Journal of Veterinary Research.** v. 73, p. 260-270, 2009.

TAKEHIRO, O. et al. Anesthetic effect of a combination of medetomidine-midazolam-butorphanol in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). **The Journal of Veterinary Medical Science**, 2014.

THERIAULT, B. R.; REED, D. A.; NIEKRASZ, M. A. Reversible medetomidine/ketamine anesthesia in captive capuchin monkeys (*Cebus apella*). **J Med Primatol**,v. 37, p. 74-81, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18269533>>. (acessado em julho 2014)

TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A.; **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007.

VERSTEGEN, J. et al. Antagonist activities of atipamezole, 4-aminopyridine and yohimbine against medetomidine-ketamine induced anaesthesia in cats. **The Veterinary Record.** n. 19, p. 57-60, 1991.

VIÉ, J. C. et al. Anesthesia of wild red howler monkeys (*Alouatta seniculus*) with medetomidine/ketamine and reversal by atipamezole. **Am J Primatol**,v. 45, n. 4, p. 399-410, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9702284>>. (acessado em outubro 2014)

VIRTANEN, R.; SAVOLA, M. J.; SAANO V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral alpha 2 adrenoceptores by atipamezole. **Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.**, n. 297, p. 190-204, 1989.

WINTERBORN, A. N. et al. The efficacy of orally dosed ketamine and ketamine/medetomidine compared with intramuscular ketamine in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) and the effects of dosing route on haematological stress markers. **J Med Primatol**, v. 37, n. 3, p. 116-27, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18547257>>. (acessado em agosto 2014)

WEINBROUM, A. A. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. **Anesth Analg**, v. 96, n. 3, p. 789-95, 2003.

## ***7. Anexos***

---

## ATESTADO

Atesto para os devidos fins, que o Projeto de Pesquisa "**Efeitos da ioimbina, atipamezol e naloxona na reversão anestésica de macacos bugio (*Allouatta fusca*) anestesiados com metadona, dexmedetomidina e cetamina**" Protocolo nº 105/2014-CEUA, do Professor Carlos Roberto Teixeira, a ser conduzido por **Sharlenne Leite da Silva Monteiro**, desta Faculdade, foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) desta Faculdade. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, em 04 de julho de 2014.

  
**Prof<sup>a</sup>.Ass.Dr<sup>a</sup>. Maria Lúcia Gomes Lourenço**

Presidente da CEUA da FMVZ, UNESP - Campus de Botucatu

## Anexo B

<b>Escores Reflexo Palpebral (RP)</b>	
<b>Parametros</b>	<b>Critérios</b>
<b>Escore (0)</b>	Não responsivo ao leve toque na região medial e lateral das pálpebras
<b>Escore (1)</b>	Leve resposta (um piscar lento) ao leve toque na região medial e lateral das pálpebras
<b>Escore (2)</b>	Responsivo a estímulos de qualquer natureza (pisca rapidamente)



## Anexo C

ANIMAL Nº \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

HORA DA APLICAÇÃO ANESTÉSICA:

Dose: Metadona (0,1 mg/kg) \_\_\_\_ Dexmed (5µg/kg): \_\_\_\_\_ Cetamina (8mg/kg): \_\_\_\_\_

PARAMETROS	F C			<i>f</i>			PA			TR			RP
5 minutos													
15 minutos													
25 minutos													
35 minutos													
45 minutos													

HORA DA APLICAÇÃO DO ANTAGONISTA: \_\_\_\_\_

HORA DA RECUPERAÇÃO: \_\_\_\_\_

HORA QUE FICOU EM PÉ: \_\_\_\_\_

### AVALIAÇÃO DA RECUPERAÇÃO

PARAMETROS	CRITÉRIOS (GALANTE, 2014)
SCORE (3)	mudança de decúbito com mínimos movimentos atáxicos, animal se levanta em uma ou duas tentativas e é capaz de ambular com somente ligeira ataxia
SCORE (2)	mudança de decúbito com moderados movimentos atáxicos, requerendo mais de duas tentativas para se levantar, ambulação com moderada ataxia e incoordenação
SCORE (1)	faz várias tentativas para mudança de decúbito com severa ataxia, tenta se levantar mas frequentemente cai, e finalmente ambula com notável ataxia e incoordenação
SCORE (0)	animal permanece no mesmo decúbito por mais de 30 minutos após o final da anestesia, é irresponsivo a estímulos e não faz nenhum esforço para mudar de decúbito, ou tem retorno anestésico agitado, com severa ataxia e risco de injúria