

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

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

**Ricardo Andres Ramirez Uscategui
Médico Veterinário**

2016

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

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

Ricardo Andres Ramirez Uscategui

Orientador: Prof. Dr. Wilter Ricardo Russiano Vicente

Coorientador: Prof. Dr. Marcus Antonio Rossi Feliciano

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

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

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016
Orientador: Wilter Ricardo Russiano Vicente
Coorientador: Marcus Antonio Rossi Feliciano
Banca examinadora: Márcia Rita Fernandes Machado, Rafael Ricardo Hupples, Leandro Zuccolotto Crivellenti, Roberto Thiesen

Bibliografia

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

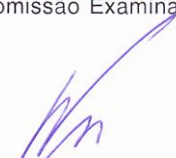
CDU 619:616-089.5:599.323

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

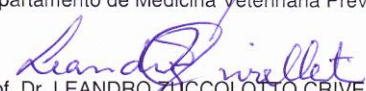
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

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

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



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



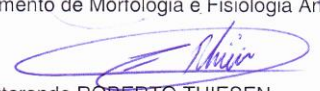
Prof. Dr. LEANDRO ZUCCOLOTTO CRIVELLENTI
Departamento de Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais / UNIFRAN - Franca, SP



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



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



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

Jaboticabal, 21 de junho de 2016.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

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

EPÍGRAFE

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

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

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

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

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

DEDICATÓRIA

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

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

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

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

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

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

AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SUMÁRIO

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

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

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

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

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

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

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

Jaboticabal, 21 de maio de 2012.


Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi
Coordenador - CEUA

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

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

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

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

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

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

LISTA DE TABELAS

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

LISTA DE FIGURAS

Página.

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

LISTA DE ABREVIATURAS

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

FC = Frequência cardíaca

FiO₂ = Isoflurano diluído em oxigênio

fR = Frequência respiratória

HCM = Hemoglobina corpuscular média

HCO₃ = Concentração de bicarbonato

HCT = Hematócrito

HGB = Hemoglobina

HR = Frequência cardíaca

IC = Incisão cutânea

ID = Indução anestésica

IM = Intramuscular

IV = Intravenoso

LDH = Lactato desidrogenase

LINF = Linfócitos

LOPU = Aspiração folicular laparoscópica

MAG = Anestesia geral

MET = Metadona

MON = Monócitos

mV = Milivoltios

NB = Bastonetes

NS = Neutrófilos segmentados

PaCO₂ = Pressão parcial de dióxido de carbono

PAM = Pressão arterial média

PaO₂ = Pressão parcial de oxigênio

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

PE'ISO = Concentração expiratória de isoflurano

PIV = Produção *in vitro* de embriões

PLAQ = Plaquetas

PmV = Amplitude em mV da onda P

PP = Instauração do capnopneumoperitônio

PPT = Proteína plasmática total

PRs = Duração em segundos do intervalo PR

Ps = Duração em segundos da onda P

QRS = Complexo de despolarização ventricular

QRSs = Duração do complexo QRS em segundos

QT = Intervalo QT

RBC = Contagem de eritrócitos

RmV = Amplitude em mV da onda R

SaO₂ = Saturação da oxihemoglobina

SID = A cada 24 horas

SNC = Sistema nervoso central

TA = tratamento analgésico

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

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

Tmax = Tempo para atingir a concentração plasmática máxima

TmV = Amplitude em mV da onda T

TR = Temperatura retal

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

TRA = Tramadol

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

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

VAS = Escala analógica visual

VCM = Volume corpuscular médio

VPC = Extra-sístole ventricular

WBC = Contagem de leucócitos

δ = Receptores opióides delta

κ = Receptores opióides kappa

μ = Receptores opióides mu

1. CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1 Introdução

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

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

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

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

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

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

1.2 Revisão de literatura

1.2.1 Características da espécie

A paca pertence ao Reino Animalia, Filo Chordata, Classe Mammalia, Ordem Rodentia, Subordem Stricognatha, Família Cuniculidae, Gênero Cuniculus, e atualmente a espécie é denominada *Cuniculus paca*, porém, já foi conhecida como *Agouti paca* (QUEIROLO et al., 2008).

A paca é o segundo maior roedor da América do Sul (MATAMOROS, 1982). Apresenta peso corporal, na idade adulta, entre 5 e 10 kg, porém, os machos podem chegar a pesar até 14 kg (MATAMOROS, 1982; LANGE; SCHMIDT, 2006). O tempo de vida médio é de 10 anos (LANGE; SCHMIDT, 2006), contudo, Nowak e Paradiso (1983) relataram que podem chegar a viver até 16 anos. Sua pelagem é grossa e apresentam uma coloração que vai do marrom avermelhado ao chocolate escuro (Figura 1) na região dorsal, contendo algumas listras longitudinais ou circulares brancas na região do flanco (REID, 1997; EISENBERG; REDFORD, 1999; SAINSBURY, 2003).



Figura 1. Fêmea de *Cuniculus paca*.

Esta espécie é encontrada naturalmente desde o nordeste do México até o Paraguai, e do norte da Argentina até o sudeste do Brasil; tem sido introduzida na Argélia e Cuba (SAINSBURY, 2003; LANGE; SCHMIDT, 2006; QUEIROLO et al., 2008). As pacas não são animais ameaçados de extinção, de acordo com a “International Union for Conservation of Nature” (IUCN, 2011). Porém, a destruição do seu habitat e a caça indiscriminada ameaçam a sua manutenção populacional em vida livre (IBAMA, 2013) e, por este motivo, não são encontrados em algumas regiões (QUEIROLO et al., 2008).

Vivem aos pares de adultos na natureza e tem hábitos solitários (MOREIRA; MACDONALD, 1997). São considerados monogâmicos e o território que habitam normalmente é exclusivo para um casal (REID, 1997; EISENBERG; REDFORD, 1999). Segundo Lourenço et al. (2008), estes animais apresentam grande potencial zootécnico, devido à sua carne de excelente qualidade. Logo, a criação em cativeiro se apresenta como uma alternativa à exploração econômica e sustentável desta espécie, que além de colaborar com a sua manutenção proporciona o desenvolvimento de pesquisas que auxiliem na sanidade e nos métodos de

conservação da espécie. Com autorização do IBAMA, já existem criatórios legalizados de pacas, permitidos desde 1967, pela lei Nº 5197/67, Art. 6º (IBAMA, 1997).

1.2.2 Variáveis fisiológicas

Na literatura são poucas as referências que reportam valores de normalidade para as variáveis fisiológicas de pacas. A frequência cardíaca ($FC = 199,56 \pm 27,32$ bpm), respiratória ($FR = 93,11 \pm 17,73$ rpm) e a temperatura retal ($TR = 38,00 \pm 0,68$ °C); foram definidas por Pachaly e Werner (1998) em pacas sob contenção química com cetamina, acepromazina e atropina; e citadas como referência em um livro internacional de biologia, medicina e cirurgia de animais selvagens da América do Sul (PACHALY et al., 2001). Estes mesmos parâmetros ($FC = 86,0 \pm 7,8$ bpm; $FR = 18 \pm 1,2$ rpm e $TR = 37,5 \pm 0,2$ °C) foram relatados por Estrada, Estrada e Pompa (2011) em animais de cativeiro, sob contenção física. Por último, Nogueira (1997), trabalhando com animais sedados com acepromazina relatou que a temperatura corporal variou entre 36,46 e 38,40°C segundo estudo realizado mensalmente durante 10 meses. Variáveis clínicas utilizadas em ensaios fisiopatológicos ou mesmo na monitorização anestésica, tais como pressão arterial, pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração ou eletrocardiografia, não foram ainda descritas.

Quanto ao quadro hematológico os valores normais foram relatados inicialmente por Nogueira (1997) em animais sedados com acepromazina, posteriormente por Estrada, Estrada e Pompa (2011) e finalmente por Stradiotti et al. (2015) em animais de cativeiro, sob contenção física (Tabela 1). Segundo Nogueira (1997) o número de eritrócitos e leucócitos, concentração de hemoglobina e o hematócrito são maiores em animais jovens comparado a adultos, assim como nos machos. Stradiotti et al. (2015) também observaram que o hematócrito era superior em machos quando correlacionado com as fêmeas.

Dentro dos estudos realizados por Nogueira (1997) e Estrada, Estrada e Pompa (2011) também são reportados os valores normais encontrados na espécie, para uma série de componentes bioquímicos séricos, além de micro e macro elementos. Muitos destes valores são usados como referência por Pachaly et al. (2001). Cabe registrar aqui as concentrações séricas de: glicose ($131,3 \pm 15,2$ mg/dL), ureia ($23,8 \pm 6,8$ mg/dL), creatinina ($1,9 \pm 0,12$ mg/dL), proteínas plasmáticas totais ($6,3 \pm 0,5$ g/dL), albumina

(2,9±0,4 g/dL), sódio (153,8±24 mmol/L), potássio (6,6±1,5 mmol/L) e cálcio (3,6±0,7 mmol/L); como importantes componentes bioquímicos do sangue.

Tabela 1. Valores normais do quadro hemático em adultos de pacas (*Cuniculus paca*).

Parâmetro	Nogueira (1997)	Estrada, Estrada e Pompa (2011)	Stradiotti et al. (2015)
Hemácias (10 ⁶ /μL)	5,1±1,4	ND	4,6±0,5
Hemoglobina (g/dL)	14,4±2,5	12,0±1,1	13,4±0,8
Hematócrito (%)	39,6±4,5	39,0±6,0	41,7±3,5
VCM (fL)	82,7±21,7	ND	92±2,8
HCM (pg)	31,2±9,1	ND	30±1,4
CHCM (%)	37,4±7,4	ND	32,4±0,7
Leucócitos totais (10 ³ /μL)	9,4±1,8	13,0±1,6	10,0±3,0
Basófilos (%)	0	ND	1±0,6
Eosinófilos (%)	3 - 4	10,0	3,5±2,1
Bastonetes (%)	0	ND	1±0,8
Neutrófilos (%)	35	12	38,5±3,5
Linfócitos (%)	60	78	50±16,5
Monócitos (%)	1	ND	5,5±4,9

ND = Parâmetro não disponível

Estudos avaliando os valores de hemogasometria e concentração sérica de diversos componentes bioquímicos do sangue tais como alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FAS), lactato desidrogenase (LDH), bilirrubina, bicarbonato, bases efetivas e ânion GAP, importantes para a avaliação clínica e funcional da paca, não foram encontrados na literatura compulsada.

1.2.3 Contenção farmacológica

Os roedores selvagens necessitam ser contidos por meios farmacológicos para a realização de procedimentos médicos e de manejo, em função das características comportamentais de defesa e grande susceptibilidade ao estresse (PACHALY et al., 2014). Para a realização de procedimentos cirúrgicos, no entanto, a anestesia inalatória é requerida, devido à dificuldade de se obter hipnose, imobilidade e um plano anestésico adequado com agentes injetáveis (PESSOA, 2006).

Neste contexto protocolos para a tranquilização da paca têm sido descritos utilizando 4mg/kg de azaperone por via intramuscular (IM) (OLIVEIRA et al., 2003) cujo efeito foi considerado como suficiente, para estes animais ficarem calmos e indiferentes ao meio, após 10 e 20 minutos da aplicação. No relato em epígrafe, os animais foram induzidos à anestesia mediante aplicação 10 minutos depois de 0,06 mg/kg de atropina e após o mesmo intervalo de tempo da associação de 20 mg/kg de

cetamina e 1,5 mg/kg de xilazina. Esta associação é definida como suficiente para a indução, mas, não para a manutenção da anestesia cirúrgica (Hemi-ovariossalpingohisterectomia), a qual foi realizada então mediante a inalação de halotano diluído em oxigênio (100%) via máscara facial, os autores concluíram que este protocolo apresentou bons resultados e foi sentiu de complicações clínicas pós-operatórias, porém, não relataram nenhum tipo de monitoração cardiorrespiratória ou da profundidade anestésica.

Oliveira, Machado e Canola (2003b), estudaram dois protocolos de sedação para o manejo e exame ultrassonográfico em pacas prenhes, mediante a administração oral de diazepam 10 mg/animal ou midazolam 7,5 mg/animal e concluíram que ambos fármacos foram efetivos para tranquilizar os animais e permitir o manejo prévio e durante o exame, sendo que o midazolam proporcionou melhor manipulação, reduzindo o tempo de manejo, as vocalizações e os movimentos.

Para a contenção farmacológica a associação de 0,125 mg/kg de acepromazina, 0,05 mg/kg de atropina e 25 mg/kg de cetamina foi estudada por Pachaly e Werner (1998). Estes autores descrevem este protocolo como adequado, prático e seguro para a contenção de indivíduos jovens e adultos de pacas. Os tempos para a indução (perda da reação postural de endireitamento), para a perda da reação ao contato físico e para a analgesia foram de $5,94 \pm 3,57$, $9,55 \pm 3,48$ e $10,67 \pm 3,46$ minutos respectivamente. A duração da anestesia cirúrgica, o tempo de recuperação e a duração total da anestesia foram de $57,33 \pm 31,10$, $68,11 \pm 29,03$ e $115 \pm 37,85$ min respectivamente. A profundidade anestésica, o relaxamento muscular, a analgesia e a recuperação anestésica foram definidas como excelentes na maioria dos pacientes e deste modo o protocolo é recomendado para a contenção e a anestesia para procedimentos menores nesta espécie.

Já Vilani, Belertini e Lugarini (2004) compararam a associação de 1,0 mg/kg de xilazina e 11 mg/kg de cetamina associado ou não a 0,5 mg/kg de midazolam para a contenção química de pacas. O resultado revelou que com a adição do benzodiazepínico, reduziu-se o tempo de indução e se prolongo o tempo de anestesia e de recuperação, além de propiciar miorrelaxamento, melhorar a qualidade da anestesia e da recuperação anestésica e proporcionar um bom grau de analgesia. Estes autores concluíram que a associação do agonista alfa-2 adrenérgico, do

benzodiazepínico e do agente dissociativo causou uma excelente contenção farmacológica, um grau leve de analgesia e uma excelente recuperação, possibilitando a realização do manejo e de procedimentos médicos de rotina de forma segura e por um período prolongado nesta espécie.

A contenção química requer o conhecimento da farmacologia dos agentes medicamentosos usados para este fim. A cetamina é um anestésico dissociativo amplamente utilizado na medicina veterinária e principalmente na anestesia de animais selvagens, por sua ampla margem de segurança e pela possibilidade de ser administrada pelas vias IM, SC, IV e pelas mucosas. Como anestésico causa a dissociação funcional entre o córtex e o sistema nervoso periférico e seu efeito desejado é um estado cataléptico, envolvendo inconsciência e analgesia somática. Sobre o sistema cardiovascular este fármaco apresenta ação indireta mediada pelo sistema nervoso simpático que se evidencia com o aumento no débito cardíaco, na pressão arterial, na frequência cardíaca, e no consumo de oxigênio, causando depressão dose-dependente no sistema respiratório (WRIGHT, 1982; GONZÁLEZ; PEREIRA, 2002). Os efeitos sobre o sistema cardiovascular são considerados como uma vantagem para a contenção química dos animais selvagens.

Quando se utiliza a cetamina como único agente anestésico são necessárias doses muito altas para produzir imobilidade prolongada e planos cirúrgicos (HEARD, 2003) levando a hipertonia muscular, sialorréia, depressão respiratória e recuperação prolongada (WRIGHT, 1982). Segundo Fowler (1986), a dose de cetamina necessária para a imobilização de espécies selvagens varia de 2 a 50 mg/kg. Pachaly (1992) testou a cetamina na dose de 45 mg/kg para a contenção de pacas sem conseguir a imobilização, analgesia ou relaxamento muscular, mantendo-se os animais em estado de catalepsia e apresentando reações com intensidade variável aos testes de sensibilidade dolorosa. Além disso, todos os animais apresentaram sialorréia e seu despertar foi bastante agitado.

Devido a estes efeitos indesejáveis, as associações farmacológicas com fármacos neurolépticos ou sedativos, que promovam relaxamento muscular, potencializem a ação analgésica e permitam a diminuição das doses anestésicas são recomendadas. Dentre os fármacos utilizados nestas associações farmacológicas, em pacas foram descritos com sucesso, a acepromazina (PACHALY; WERNER, 1998), a

xilazina e o midazolam (VILANI; BELERTINI; LUGARINI, 2004). É importante ressaltar que estes protocolos podem causar depressão respiratória moderada sendo aconselhável administrar oxigênio para prevenir a hipoxemia, assim como a lubrificação da córnea uma vez que os olhos ficam abertos durante o período anestésico (FLECKNELL, 1996).

O midazolam é um ansiolítico da classe dos benzodiazepínicos, com limitados efeitos no sistema cardiovascular e respiratório, utilizado em combinação com a cetamina para produzir a contenção química reduzindo a dose do anestésico e promovendo relaxamento muscular (HALL; CLARKE; TRIM, 2014). Este fármaco produz efeito, ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante, amnésico e miorelaxante. A sua associação com a cetamina propicia também, atenuação da ativação simpática e consequentemente, de seus efeitos cardiovasculares (SHORT, 1987). Este fármaco produz uma boa sedação e relaxamento na maioria dos pequenos mamíferos, são úteis como adjuvantes na indução, e além disso, seus efeitos podem ser revertidos pelo flumazenil (HEARD, 2003). As propriedades ansiolíticas e miorelaxantes deste fármaco já foram descritas em pacas, em combinação com cetamina e xilazina (VILANI; BELERTINI; LUGARINI, 2004), assim como utilizado isoladamente, por via oral, para o manejo de fêmeas prenhes (OLIVEIRA; MACHADO; CANOLA, 2003a).

1.2.4 Anestesia geral

O isoflurano é um agente anestésico halogenado, volátil, amplamente utilizado em pacientes de risco e em pequenos mamíferos, devido a sua segurança (FARVER et al., 1999; OLIVA, 2002). O reduzido coeficiente de solubilidade sangue/gás garante rápidas indução e recuperação anestésicas (MASSONE, 2003). Este agente é eliminado principalmente pelos pulmões, sendo o fígado responsável pela biotransformação de menos de 0,2% do princípio ativo em humanos (MORGAN; MIKHAIL, 1996). A concentração alveolar mínima (CAM $2,33 \pm 0,13V\%$) deste anestésico foi determinada por EGGER et al. (2009) em coelhos.

Este agente anestésico age por meio da depressão do sistema nervoso central (SNC), ocasionando inconsciência, amnésia e imobilidade ao estímulo nocivo, mas não analgesia (DUARTE; SARAIVA, 2005). Diminui a pressão arterial sistêmica, de maneira dependente da dose e tem reduzido efeito depressor da contratilidade do

miocárdio, apesar de causar maior efeito vasodilatador coronariano, quando comparado com o halotano (MARANO et al., 1996; MUIR; MASON, 1996). Seus efeitos cardiovasculares não se alteram com o tempo de exposição, além de não sensibilizar o miocárdio à ação das catecolaminas (OLIVA, 2002). O isofluorano deprime a respiração, de maneira dependente da dose, além de reduzir a resposta ventilatória à hipóxia (MARSHALL, 1981).

Na literatura não foram encontrados relatos da utilização do isofluorano para à anestesia geral em paca. Durante o estudo piloto, para a realização deste ensaio foram induzidas e mantidas em anestesia geral com isofluorano diluído em oxigênio (FiO_2 1.0) via máscara facial, foram usadas 4 pacas após contenção química com midazolam e cetamina, para a aspiração folicular laparoscópica. Este protocolo mostrou-se eficiente e seguro, manteve a função cardiorrespiratória dentro dos parâmetros esperados para à espécie e permitiu a recuperação rápida e tranquila dos animais sem intercorrências clínicas (USCATEGUI et al., 2013a). Em espécies filogeneticamente próximas, Fernandez (2003) induziu e manteve em anestesia, em Capivaras machos, com isofluorano, tendo descrito este protocolo como satisfatório para a contenção do roedor. Lima et al. (2014) relataram um caso de prolapso retal em Cutia, corrigido cirurgicamente, sob anestesia geral com isofluorano e descreveram como exitoso o procedimento. Novamente sem nenhuma descrição de efeitos adversos.

É importante notar que nenhum dos estudos supracitados, sobre contenção farmacológica e/ou anestesia geral em pacas, avaliou os efeitos desses protocolos sobre os sistemas orgânicos (principalmente os sistemas cardiovascular e respiratório), assim como, também, não definiram a monitorização anestésica utilizada para garantir a segurança dos procedimentos e o tipo de tratamento analgésico necessário para a realização de procedimentos cirúrgicos. Por estes motivos considera-se de vital importância para a espécie o estudo dos parâmetros fisiológicos durante a anestesia, assim como a avaliação dos efeitos que estes protocolos possam acarretar sobre os sistemas orgânicos.

1.2.5 Analgesia

O controle da dor transoperatória é de vital importância, uma vez que a anestesia geral não bloqueia os processos neuronais do sistema nervoso periférico e central, responsivos à dor (JOHNSTON, 2005). Os procedimentos cirúrgicos atuam como estímulos nocivos para os tecidos, devido à lesão que causam (LAMONT, 2008). Esta lesão provoca dor decorrente da ação de mediadores químicos e sinais elétricos que podem não só ativar, mas sensibilizar os nociceptores (KISSIN, 2000). Nesse sentido, o propósito de realizar analgesia durante os procedimentos cirúrgicos é minimizar ou inibir a estimulação nociceptiva, e consequentemente a sensibilização central sendo, portanto, uma estratégia para se obter analgesia trans-cirúrgica eficiente (MOINICHE; KEHLET; DAHL, 2002). Além disso, esta técnica possibilita diminuir significativamente o requerimento de anestésico geral para indução e manutenção e o consumo de analgésicos pós-operatórios, minimizando o grau de depressão cardiorrespiratória induzida por estes fármacos (DYSON, 2008).

Em pacas e nas espécies selvagens filogeneticamente próximas, o estudo da analgesia é extremamente limitado. Das pesquisas e relatos encontrados na literatura envolvendo contenção e anestesia, apenas Cardoso et al. (2008) e Lima et al. (2014) estudaram em Cutias, Oliveira, Machado e Canola (2003b) em pacas e Luz et al. (2014) em capivaras, avaliaram e descreveram a utilização de opiáceos para o controle da dor, consideraram-se necessários nos procedimentos anestésico-cirúrgicos (DYSON, 2008). Neste contexto, a associação de analgésicos ao protocolo anestésico, para a realização da laparoscopia em pacas é considerada necessária e por este motivo, o tramadol, a metadona e o meloxicam foram incluídos neste estudo (USCATEGUI et al., 2013a).

O tramadol é um analgésico, análogo sintético da codeína, derivado do metoxifenilciclohexanol, apresentado como uma mistura racêmica de seus enantiômeros (+) e (-). A ação analgésica do fármaco é produzida apenas parcialmente por seus efeitos em receptores opióides μ , já que o tramadol aumenta também a atividade das vias inibitórias descendentes espinhais, como resultado da inibição da recaptação de noradrenalina e 5-hidroxitriptamina liberadas centralmente (RAFFA et al., 1992; KAYSER et al., 1992). Em doses analgésicas equipotentes, o tramadol apresenta menores efeitos adversos que a morfina, devido à apenas um

terço da ação analgésica do fármaco ser produzida por sua ligação aos receptores μ (HOUMES et al., 1992; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003). Estudos clínicos confirmaram que o tramadol é um fármaco adequado para o controle da dor pós-operatória em espécies domésticas e selvagens (HOUMES et al., 1992; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; MYERS, 2005; CAGNARDI et al., 2011; SOUZA; COX, 2011).

Por via intramuscular, o tramadol é tão efetivo quanto por via intravenosa (IV). Estudos realizados em cães, cavalos e lhamas, demonstraram biodisponibilidade entre 92 e 100% e tempo para atingir a concentração máxima plasmática (Tmax) entre 10 e 20 minutos (SHILO et al., 2007; COX et al., 2010; GIORGI et al., 2010). Entretanto, trabalhos similares em roedores não foram encontrados. Em coelhos, após injeção intravenosa de 10 mg/kg de tramadol, a concentração plasmática máxima (Cmax) encontrada foi de 14,6 $\mu\text{g/ml}$, com o fármaco começando a desaparecer da circulação depois de 8 horas (KÜCÜK; KADIOGLU; ÇELEBI, 2005). No mesmo estudo, os autores reportam a morte de 2 coelhos após administração intravenosa de 30 mg/kg do fármaco.

O tramadol possui inúmeras vantagens quando comparado com outros analgésicos, não promove liberação de histamina, não possui efeito na síntese de prostaglandinas, além de não induzir sangramento gastrointestinal, lesão renal, broncoespasmo, diminuição da atividade plaquetária nem imunodepressão (SACERDOTE et al., 2000; CLOSE, 2005). Os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios são pouco alterados por esse fármaco e o risco de depressão respiratória severa é pequeno quando comparado a outros opióides (RADBRUCH; GROND; LEHMANN, 1996).

Em ratos e coelhos, o tramadol reduz a CAM do isoflurano e sevoflurano, em decorrência da ação nos receptores opióides (KO et al., 2008; EGGER et al., 2009). O tramadol é recomendado como analgésico em roedores (SOUZA; COX, 2011) em doses entre 1-25 mg/kg, em coelhos chinchilas e capivaras as doses recomendadas variam entre 5-10 mg/kg (YARTO-JARAMILLO, 2012). Lima et al. (2014) relatam sucesso com a aplicação de tramadol na dose de 2 mg/kg como analgésico cirúrgico para a correção de um prolapso retal em Cutia. Estudos em pacas não foram encontrados.

A metadona é um opióide que se apresenta na forma de mistura racêmica ou como seus dois enantiômeros: S-metadona (ou isômero d) e R-metadona (ou isômero l). Possui características farmacológicas peculiares, levando a uma grande distinção em relação aos outros fármacos dessa classe. Dentre as características citadas, podemos evidenciar sua ação em diversos receptores que afetam a nocicepção (analgesia multimodal), exercendo, portanto, um importante papel no controle da dor. A metadona apresenta ação agonista em receptores opióides mu (μ), delta (δ) e kappa (κ), liga-se com afinidade variável a receptores NMDA, possui ação inibitória na recaptação de norepinefrina e serotonina (Codd et al., 1995; Gorman et al., 1997) e promove o bloqueio de receptores nicotínicos (Xiao et al., 2001).

A farmacocinética da metadona administrada em doses de 0,9 e 1,5 mg/kg pela via IV em ratos (Ling; Umans; Inturrisi, 1981), é caracterizada por um volume de distribuição de $7,58 \pm 0,8$ L/kg, uma meia-vida de eliminação de $88,6 \pm 1,9$ min e uma taxa de depuração de $59,3 \pm 1,4$ mL/min/kg, mostrando que este fármaco é eliminado pelo rato rapidamente independente da dose. Os parâmetros farmacocinéticos podem ser significativamente alterados quando os animais se encontram anestesiados (Thomas et al., 2005). A potência deste analgésico é aproximadamente 10 vezes maior à do tramadol (Fishman et al., 2002; Bozkurt, 2005). Em um estudo duplo-cego comparando morfina e metadona administradas pela via IV em seres humanos, a metadona apresentou maior duração de analgesia pós-operatória (Gourlay; Wilson; Glynn, 1982). Em cães comparando-se a efetividade no controle da dor pós-operatória da metadona com o tramadol, a metadona mostrou-se mais efetiva e reduziu o consumo de analgésicos pós-operatórios (USCATEGUI et al., 2013b; Cardozo et al., 2014).

A administração de metadona em dose de 0,3 a 0,5 mg/kg promove alterações cardiorrespiratórias discretas e poucos efeitos adversos em cães e gatos (Rohrer Bleys et al., 2004; Pereira et al., 2013). A metadona promove redução de 35% e 15% na CAM de isoflurano em 2,5 e 5 horas respectivamente, após administração de 0,5 mg/kg pela via IV em cães (Credie et al., 2010). Embora na literatura existem inúmeras pesquisas usando metadona em roedores de laboratório, não foram encontradas referências para sua utilização como analgésicos em roedores.

neotropicais; por tanto, sua recomendação como analgésico encontra-se limitada aos ratos e camundongos em dose de 0,5-3 mg/kg (GAERTNER et al., 2008).

O meloxicam é um anti-inflamatório não esteroideal (AINES) classificado como inibidor preferencial COX-2. Apresenta excelentes propriedades antipiréticas e analgésicas e interfere na angiogênese e crescimento tumoral (TASAKA, 2006). Sua ação analgésica se deve ao bloqueio periférico dos quimio-nociceptores e sua efetividade tem sido comprovada em ratos para o tratamento da dor neuropática, inflamatória e cirúrgica. Funciona para o tratamento da inflamação e da dor somática, porém, suas ações viscerais e térmicas são limitadas (GAERTNER et al., 2008). Outra vantagem deste fármaco como analgésico é que apresenta um efeito sinérgico com o tramadol no controle da dor pós-operatória em ratos (ABASS, et al., 2014). Como efeitos secundários apresenta potencial ulcerogênico gástrico em ratos quando em superdosagem (GAERTNER et al., 2008) e estudos em cães não demonstraram efeitos adversos sobre a função renal ou hepática, assim como seus efeitos antitrombóticos são limitados, quando usado de forma aguda (GRIMM; LAMONT, 2007).

Em coelhos e furões é o AINE mais recomendado (0,1-0,5 mg/kg SID), devido a sua relativa segurança e alta efetividade, entretanto, não se recomenda fazer uso prolongado deste medicamento pelos efeitos adversos sobre o sistema gastrointestinal (JOHNSTON, 2005). Flecknell (1996) recomenda a utilização do meloxicam como analgésico e anti-inflamatório em Capivaras e outros roedores selvagens em doses de 0,1-0,3 mg/kg SID ou BID. Um relato de caso ilustra a utilização de meloxicam como analgésico (0,1 mg/kg) para o tratamento pós-operatório de uma osteossíntese de fêmur em Cutias, descrevendo os resultados como satisfatórios (DE CASTRO et al., 2014). Nenhuma informação referente ao meloxicam foi encontrada em pacas.

1.2.6 Aspiração folicular videolaparoscópica (LOPU)

A LOPU é considerada um procedimento minimamente invasivo, importante para a conservação e produção das espécies selvagens, uma vez permite a recuperação e estocagem de oócitos, para produção *in vitro* de embriões (PIV), entre outras biotecnologias que melhoram a reprodução (HOWARD, 1999). A PIV de embriões oferece ainda a possibilidade de acelerar o ganho genético, reduzindo o intervalo entre gerações e maximizando do número de nascimentos por fêmea.

Porém, este tipo de procedimento ocasiona alterações fisiológicas sobre os sistemas cardiovascular e respiratório, devido ao posicionamento de cefalodeclive e insuflação do abdômen com CO₂ necessários para a visualização e manipulação dos ovários (O'LEARY et al. 1996; COHEN et al., 2003).

Dentre os distúrbios fisiológicos relacionados a esta técnica operatória cabe citar: redução da capacidade pulmonar funcional residual, complacência pulmonar, oxigenação sanguínea, volume respiratório e débito cardíaco; aumento da pressão da via aérea, pressão intrabdominal, resistência vascular periférica, pressão venosa central e pressão arterial; assim como desequilíbrio na relação ventilação-perfusão alveolar (SHARMA; BRANDSTETTER; BRENSILVER, 1996; STRUTHERS; CUSCHIERI, 1998; SCHAUER, 2000).

Estas biotecnologias em pacas não têm sido desenvolvidas, e como parte do projeto multidisciplinar de aspiração folicular em pacas, onde este ensaio está incluído, desenvolveu-se a técnica para LOPU (BARROS et al., 2013). Sendo o protocolo anestésico e o estudo das alterações fisiológicas consequentes, parte do escopo da presente investigação. Em roedores de laboratório, alguns estudos dos distúrbios resultantes destes procedimentos em animais sob anestesia geral já foram publicados (PORTILLA et al., 1998; FUENTES et al., 2004), porém, em roedores salvagens não foi encontrada informação alguma.

1.3 Hipótese

Espera-se que a avaliação ampla dos parâmetros clínicos seja possível nesta espécie e que com os protocolos de contenção farmacológica, anestesia geral e analgesia propostos, seja factível a manipulação clínica e laparoscópica com mínimas alterações sobre os sistemas orgânicos, propiciando segurança ao paciente e à equipe humana envolvida.

1.4 Objetivo Geral

Avaliar os parâmetros clínicos, eletrocardiográficos, hematológicos, bioquímicos e hemogasométricos em pacas (*Cuniculus paca* – linnaeus, 1766),

submetidas a laparoscopia, sob contenção farmacológica, anestesia geral, e dois protocolos analgésicos.

1.5 Objetivos Específicos

- Avaliar a eficácia, segurança, tempo de ação, os efeitos sobre o sistema cardiorrespiratório e a recuperação, de um protocolo de contenção farmacológica utilizando a associação de midazolam e cetamina em pacas.
- Estudar o comportamento das variáveis hematológicas, hemogasométricas, eletrocardiográficas, concentração sérica de creatinina e ALT em pacas submetidas à contenção farmacológica utilizando a associação de cetamina e midazolam.
- Definir as alterações sobre o sistema cardiorrespiratório, a movimentação celular e a concentração sérica de creatinina e ALT que a anestesia geral possa acarretar nestes animais.
- Estimar a eficácia de dois protocolos analgésicos usando metadona ou tramadol no controle da dor pós-operatória e os efeitos dos mesmos sobre as variáveis cardiorrespiratórias no período anestésico.

1.6 Referências

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. CAPÍTULO 2 – EXAME ELETROCARDIOGRÁFICO

Electrocardiographic exam in females spotted pacas (*Cuniculus paca*)

Ricardo A.R. Uscategui², Vívian T. Almeida³, Aline E. Kawanami⁴, Wilmer A.Z. Restan², Felipe F.P.C. Barros², Marcus A.R. Feliciano^{3*}, Márcia R.F. Machado⁵ e Wilter R.R. Vicente³

ABSTRACT.- Uscategui R.A.R., Almeida V.T., Kawanami A.E., Restan W.A.Z., Barros F.F.P.C., Feliciano M.A.R., Machado M.R.F. & Vicente W.R.R. 2015. [Electrocardiographic exam in females spotted pacas (*Cuniculus paca*).] Exame eletrocardiográfico em pacas fêmeas. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Department of Preventive Veterinary Medicine and Animal Reproduction, Universidade Estadual Paulista FCAV/UNESP – Jaboticabal, Via de acesso Prof. Paulo Donato Castellane s/n, Jaboticabal, São Paulo, SP 14884-900, Brazil. E-mail: marcusfeliciano@yahoo.com.br.

Considering the limited physiology information available in neotropical rodents and the importance of this information for pathophysiological and conservation studies of these species, the aim of this study was to evaluate the cardiac electric physiology of healthy captivity spotted paca under chemical restraint, due to wild nature of this animals. Eleven adult females paca were evaluated by blood counted and biochemical dosage to rule out any associate disease. Each animal was evaluated in three periods every 15 days. After chemical restraint with intramuscular midazolam 0.5 mg/kg and ketamine 25 mg/kg, the animals were subjected to a computerized electrocardiogram, where bipolar (DI, DII and DIII) and augmented unipolar leads (aVR, aVL, aVF) were obtained. Descriptive statistics were calculated for each parameter and built the confidence interval (CI) at significance level of 95%. The electrocardiographic examination was performed without difficult. ECG tracing in DII represents a QRS complex with positive polarity, preceded by a P wave of the same polarity and proceeded by T wave of variable polarity. Heart rate mean was 150 ± 17 bpm, and cardiac electrical axis $33.4 \pm 21.9^\circ$. All animals showed sinus rhythm. The ECG recording technique associated with chemical restraint was well tolerated, allowing quick acquisition of reliable ECG tracings with high repeatability, which produced sufficient results to determine the heart rhythm and suggest measures of ECG complexes duration and amplitude.

INDEX TERMS: anesthesia, captive, cardiology, rodents, chemical restraint.

RESUMO.- Considerando a limitada informação sobre a fisiologia cardíaca em roedores neotropicais e a importância desta informação para estudos fisiopatológicos e de conservação desta espécie, objetivou-se com este estudo avaliar a atividade elétrica cardíaca de pacas saudáveis mantidas em cativeiro, sob restrição química, devido à natureza selvagem destes animais. Onze fêmeas adultas foram avaliadas clinicamente e por meio do hemograma e testes bioquímicos no intuito de descartar qualquer co-morbidade associada. Cada animal foi submetido a três períodos experimentais a cada 15 dias. Após a restrição química com 25 mg/kg de cetamina e 0,5 mg/Kg de midazolam pela via intramuscular, os animais eram submetidos a eletrocardiografia (ECG) computadorizada, aonde as derivações bipolares (DI, DII E DIII) e unipolares aumentadas (aVR, aVL, aVF) foram obtidas. A estatística descritiva foi calculada para cada parâmetro e o intervalo de confiança (CI), construído a um nível de significância de 95%. O exame eletrocardiográfico foi realizado sem dificuldade. O traçado eletrocardiográfico em DII apresentou QRS com polaridade positiva, precedido por onda P da mesma polaridade e seguida por onda T de polaridade variável. A frequência cardíaca média foi de 150 ± 17 bpm e o eixo elétrico cardíaco de $33.4 \pm 21.9^\circ$. Todos os animais mostraram ritmo sinusal. A técnica eletrocardiográfica associada com restrição química foi bem tolerada permitindo a pratica aquisição de traçados de confiança e alta reprodutibilidade, que produziram resultados suficientes para determinar o ritmo cardíaco e sugerir medidas de duração e amplitude dos complexos de ECG.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Anestesia, cativeiro, cardiologia, roedores, restrição química.

INTRODUCTION

The *Cuniculus paca* is the second largest rodent in South America (Matamoros 1982, Silva 1984) can weigh up to 14 kg (Matamoros 1982) and have an average life of 10 years (Lange & Schmidt 2006). The indiscriminate hunting has placed as an endangered specie (IBAMA 2003). In order to preserve this animals, protected areas and commercial breeding were implanted (Lourenço et al. 2008), and studies to obtain biological data have been stimulated, especially reproductive characteristics, health indicators and nutrition studies (Berllago & Cerqueira 199, Redford 1997). Some clinical normal indicators have been established for spotted pacas (Reis et al. 2008, Feliciano et al. 2014) however, only one postmortem study of cardiovascular morphology was published (Avila et al. 2010).

Among evaluation forms of cardiac system, the electrocardiographic (ECG) exam is a cheap diagnostic test, noninvasive, able to determine the cardiac rhythm and heart rate (Hanton & Rabemampianina 2006, Scheer et al. 2010). However, reference values have not been established for many of the wild species and the lack of information in the literature limits the methods standardization for the cardiac function study; capable to indicate cardiovascular changes in these species (Stepień 1999, Gardne et al. 2007, Estrada et al. 2009).

Considering the limited physiology information available in neotropical rodents and the importance of this information to pathophysiological and conservation studies of these species, the aim of this study was evaluate the cardiac electric physiology of healthy captive spotted paca under chemical restraint, due to wild nature of this animals.

MATERIALS AND METHODS

Eleven adult females pacas (*Cuniculus paca*, Linnaeus, 1766), weighing 9.2 ± 0.9 kg were used in this study. Each animal was submitted to experimental protocol every 15 days (3 times). Previously clinical evaluation, blood count and biochemical profile dosage (serum urea, creatinine and alanine aminotransferase - ALT) were made in all animals to rule out any associated disease. The study was approved by the Ethics Committee on Animal Use, process 027420/11, UNESP/Jaboticabal.

The animals were kept in adapted to its habits enclosures, getting food (dry rodents food, fruits and vegetables) and water ad libitum. Animals were no fasted, due to the physiological characteristics of the specie. Capture to physical restraint was made with hand net and the chemical restraint was performed using midazolam 0.5 mg/kg (Dormonid®, Roche, Sao Paulo, Brazil) and ketamine 25 mg/kg (Dopalen®, Sespo Division Vetbrands Saúde Animal, Sao Paulo, Brazil) by intramuscular route (IM). Once immobilization was achieved, the animals were transferred to the operating room of the Veterinary Hospital "Governador Laudo Natel" Obstetric Service, where the electrocardiographic exam and further laparoscopic reproductive evaluation were performed.

For ECG exam, the animals were positioned in supine recumbency and the alligator type electrodes with gel (to ensure direct contact with the patient) were placed on the thoracic limbs above olecranon and on the hind limbs above patella (Figure 1). With a computerized electrocardiograph (ECG -PC version 2.27®, TEB®, Sao Paulo, Brazil) bipolar (DI, DII and DIII), and augmented unipolar leads (aVR, aVL and aVF) were obtained, at speed recording of 50 mm/s and voltage calibration of 1 cm/mV. Three-minute intervals were recorded for later analysis. Using DII lead, cardiac rhythm characteristics, hearth rate (HR in beats per minute - bpm), cardiac electrical axis, duration in seconds (s) and/or amplitude in millivolts (mV) of the P wave (Ps and PmV), R wave (RmV), PR interval (PRs), QRS complex (QRSs), QT interval (QT) and T wave (TmV) were evaluated, according to Tilley suggestions (1992).

Statistical analysis was performed with R-software® (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Descriptive statistics were calculated for each parameter and built the confidence interval (CI) at significance level of 95%.

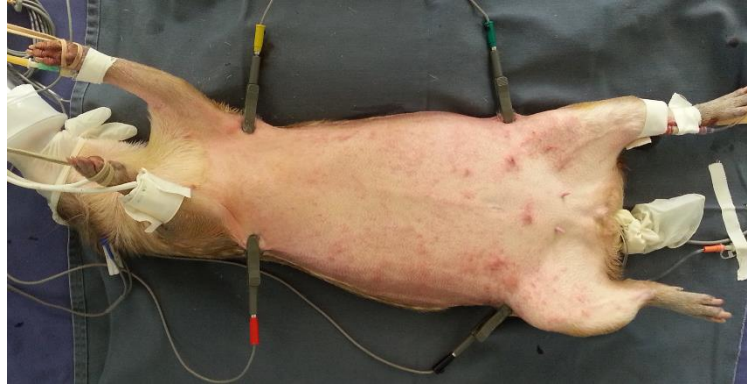


Fig. 1. Electrodes positioned in chemical restraint *Cuniculus paca* to perform electrocardiography exam.

RESULTS

Using the above described ECG exam method, the electrocardiographic tracing was obtained without significant artifacts (Figure 2) and all values obtained of analyzed parameters for the P-QRS-T deflections have been detailed in Table 1. Heart rate oscillated between 115 and 197 bpm, mean 150 ± 17 bpm. All animals showed sinus rhythm. Cardiac electrical axis ranged widely between -19 and 82° and mean $33.4 \pm 21.9^\circ$. A ventricular extra-systole (VPC) isolated was recorded in one animal, without clinical significance.

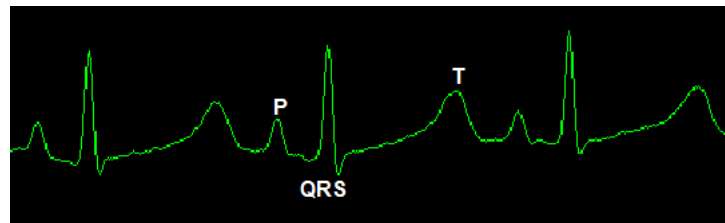


Fig. 2. DII lead electrocardiography tracing in chemical restraint *Cuniculus paca* and its respective waves.

The ECG tracing of spotted pacas in DII lead allowed better recognition of waves represents a QRS complex with positive polarity (with a little negative Q and S waves), preceded by a P wave of the same polarity and proceeded by T wave positive in 73% of patients and negative in remaining (Figure 2). Most P, R and T deflections were positive in DI, DII, DII and aVF leads and negative in aVR, however the tracing in aVL presented variable polarities small deflections.

Table 1. Healthy chemical restraint females *Cuniculus paca* electrocardiographic parameters (mean $\pm$ standard error), range, and 95% Confidence interval (95% CI) in derivation DII.

Parameter	Media $\pm$ SE	95% IC	Range
Heart rate	150 ± 2.81	144 - 156	115-197
P wave height (mV)	0.14 ± 0.04	0.13 - 0.15	0.07-0.19
P wave width (s)	0.0514 ± 0.0006	0.0502 - 0.0527	0.0397 - 0.0590
P-R Interval (s)	0.1024 ± 0.0015	0.0994 - 0.1055	0.0820 - 0.1200
R wave height (mV)	0.49 ± 0.18	0.43 - 0.55	0.12 - 0.86
QRS width (s)	0.0588 ± 0.0008	0.0571 - 0.0605	0.0443 - 0.0680
Q-T Interval (s)	0.2540 ± 0.0065	0.2407 - 0.2674	0.1900 - 0.3490
T wave (mV)	0.14 ± 0.013	0.115 - 0.167	0 - 0.3
Electrical axis ($^\circ$)	33.38 ± 3.6	25.98 - 40.78	-19 - 82

(ms) = milliseconds; (mV) = millivolts.

DISCUSSION

Electrocardiography is a non-invasive cardiac diagnostic tool used to record electric activity of the heart in humans and animals, providing information about electrical characteristics of cells and cardiac tissues. Therefore, has been used routinely in medicine and veterinary for cardiac evaluation (Varshney 2013). In pacas, this is the first study that provides information about heart physiology, aimed to report unpublished guidelines of this assessment for the specie. However, it is important to remember that due to wild nature of this specie, their handling and ECG evaluation should be done under chemical restraint. The drugs used for restriction may have direct effects on cardiac function and can lead to changes in cardiac frequency and rhythm. For normal parameters study, recognition of these alterations is very important. Ketamine is a dissociative anesthetic widely used in veterinary medicine (Fantoni 2002, Joslin 2003), with sympathetic mediated cardiovascular effect, evidenced by cardiac output, blood pressure, heart rate, and oxygen consumption increase (Wright 1982). Midazolam is a benzodiazepine sedative with limited effects on cardiovascular system, used in ketamine association to produce chemical restraint reducing the anesthetic dose and promoting muscle relaxation (Hall et al. 2014). This anesthetic protocol can lead to increased heart rate and other electrocardiography alterations, as reported by Szabuniewicz et al. (1978) in capybaras.

Heart rate obtained in the studied pacas was similar to described in maned wolves, Virginia opossum capybaras and cheetahs (Szabuniew et al. 1978, Martin 2002, Schumacher et al. 2003, Estrada et al. 2009) higher than in Leopards (Oda et al. 2009) and lower than in brazilian agouti (Diniz et al. 2013). Although the capybara and brazilian agouti are phylogenetically closest to the paca (Avila et al. 2010), the heart rate of these species has a moderate variation. The mean values reported were 130 bpm in capybaras under chemical restraint (Szabuniew et al. 1978), 182 bpm in brazilian agouti under physical restraint (Diniz et al. 2013) and 150 bpm in this studied spotted pacas. These differences can be attributed to the animals' size (40kg, 2.3 kg and 9 kg, respectively), since the body mass is inversely proportional to heart rate (Schmidt-Nielsen 1999).

The ECG tracing characteristics of spotted pacas in DII lead was similar to described for brazilian agouti, capybara, dogs, cats, ferrets, leopards, maned wolves, cheetahs and capuchin monkey (Szabuniewicz et al. 1978, Martin 2002, Tilley & Goodwin 2002, Schumacher et al. 2003, Estrada et al. 2009, Oda et al. 2009, Dudás Györki et al. 2011, Larson et al. 2012, Diniz et al. 2013), this ECG configuration indicate that the force of ventricular depolarization spreaded principally to caudal and left side in front plane, due to positive R wave in DI, DII, DIII and aVF, negative in aVR and small and variable in aVL leads, similar to described in ferrets (Dudás Györki et al. 2011). Due to the DII lead characteristics this is considered the most widely used derivation for the rhythm, frequency, configuration, amplitude, and duration, cardiac waves' analysis (Hurst & Meyerbur 1968), for this reason this derivation was presented as standard. Simultaneous additional leads monitoring is still important to arrhythmias diagnosis and monitoring.

The P wave duration, PR, and QT intervals in pacas under chemical restraint were similar to that reported for capybaras (Szabuniewicz et al. 1978) and other wild mammals using a similar restraint protocol (Schumacher et al. 2003, Estrada et al. 2009, Oda et al. 2009), but were slightly larger than in brazilian agouti, rabbits, ferrets and dogs under physical restraint (Szabuniew et al. 1971, Tilley & Goodwin 2002, Dudás Györki et al. 2011, Diniz et al. 2013). Nevertheless, the P wave amplitude was similar to that found in non-anesthetized ferrets, brazilian agouti and chemical restrained cheetahs (Schumacher et al., 2003; Dudás-Györki et al. 2011, Diniz et al. 2013). This wave duration and amplitude represent the atrial conduction (Tilley & Goodwin 2002) and the length increase observed in these animals and other mammals species under chemical restraint it may be due to ketamine administration. Since this drug causes slight delay in electrical atrial conduction (Souza et al. 2002), probably as a result of pre and afterload increase (Nunes et al. 1997). The PR and QT intervals are considered inversely proportional to heart rate (Tilley 1992) and may be elevated in anesthetized animals as observed by Szabuniewicz et al. (1978) in capybaras, due to the positive Chrono-tropic effect of dissociative anesthetics described by Souza et al. (2002) in dogs.

The QRS complex duration values obtained in this study were similar to normal values of brazilian agouti, capybaras, cheetahs, leopards and maned wolves (Szabuniew et al. 1978, Schumacher et al. 2003, Estrada et al. 2009, Oda et al. 2009, Diniz et al. 2013) and higher than those reported in small rodents (Szabuniew et al. 1971, Dudás-Györki et al. 2011) and dogs (Tilley 1992). Although the variation in these values may not be correlated with size or heart rate in these animals, the value obtained is considered normal when compared with other species. Without evidences of other electrocardiographic signs compatible with overload as occurs in dogs (increase in amplitude of the R wave or right direction of the cardiac axis). Some factors too may be involved in the electrical conduction delay, as ketamine

administration reported in capybaras and dogs (Szabuniewicz et al. 1978, Souza et al. 2002); and diaphragm displacement by gastric food accumulation that changes the heart position as described by Silva et al. (2005) since these animals were not fasted.

In domestic animals, T wave amplitude should be approximately 25% of R wave (Martin 2002). This relation in pacas was approximately 28%, it was lower than in brazilian agouti and capybaras (Szabuniewicz et al. 1978, Diniz et al. 2013) and similar to ferrets (Dudás-Györki et al. 2011). The R wave amplitude in these pacas it would be considered cardiac suppression in dogs, common in obesity (Tilley 1992). Therefore, these values are considered normal in these animals.

The heart electrical axis (HEA) is the main electrical current flow direction during ventricles depolarization (Hamlin et al. 1986). In these pacas in the frontal plane was between 26° and 41° corresponding to the values reported by Szabuniewicz et al. (1971 and 1978) and Dudás-Györki et al. (2011) in rabbits, capybaras and ferrets, however was different from reports in brazilian agouti (Diniz et al. 2013). These variations can be explained by thoracic conformations differences between animals as described by Lord et al. (2010) and Tilley (1992).

The ECG tracings were obtained and evaluated without difficulties, demonstrating the reproducibility of the technique for further studies. Although pacas are considered wild animals, scientific interest in this species is growing in Brazil, demonstrating the great value of these results. The electrocardiographic parameters may be different in males and unanesthetized animals (Szabuniewicz et al. 1978, Diniz et al. 2013), considering these factors as study limitations, further studies evaluating these parameters in males, and anaesthetized pacas are recommended.

CONCLUSIONS

This was the first study that assessed spotted pacas heart by electrocardiography. The ECG recording technique associated with chemical restraint was well tolerated, allowing quick acquisition of reliable ECG tracings with high repeatability, which produced sufficient results to determine the heart rhythm and suggest measures of ECG complexes duration and amplitude. Further studies are needed to determine ECG normal parameters in this specie, considering the genre, state of conscience, and possible heart diseases.

Acknowledgements.- The authors would like thank for: the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Coordination for the Improvement of Personnel of Superior Level (CAPES) and Foundation for Research Support of the State of São Paulo (FAPESP) for financial support. Also to Dr. Julio Carlos Canola radiology service boss, and to Veterinary Hospital "Governador Laudo Natel" FCAV - Unesp, Jaboticabal, for lending, equipment, infrastructure and staff. To: Leandro Nassar Coutinho, Luciana Cristina Padilha Nakaghi, Victor José Correa Santos, Ricardo Perecin Nociti, Mariana Garcia Kako Rodriguez, Renata Sitta Gomes Mariano, and Roberta Martins Crivelaro, for their help in data collection. Lastly to Morphology and Animal Physiology Department, for animals used in this experiment.

REFERENCES

- Ávila B.H.P., Machado M.R.F. & Oliveira F.S. 2010. Descrição anátomo-topográfica do coração da paca (*Agouti paca*). Acta Sci. Vet. 38(2):191-195.
- Berllago H.G. & Cerqueira R. 1994. Reproduction and growth of the opos-sum *Monodelphis domestica* (Mammalia: Didelphida) in Northeastern Brazil. J. Zool. Lond. 232:551-563.
- Crissey S.D., Ange K.D., Slifka K.A., Sadler W., Kahn S. & Ward A.M. 2004. Serum lipid concentrations in six canid and four ursid species in four zoos. J. Zoo. Wildl. Med. 35:34-39.
- Diniz N.A., Silva Júnior J.R. & Guerra P.C., Barreto-Júnior R.A., Almeida H.M., Freire L.D., Ambrósio C.E. & Alves F.R. 2013. Electrocardiogram assessment in non-anaesthetized clinically healthy agouti (*Dasyprocta primnolopha*, Wagler 1831). Pesq. Vet. Bras. 33:8-14.
- Dudás-Györki Z., Szabó Z., Manczur F. & Vörös K. 2011. Echocardiographic and electrocardiographic examination of clinically healthy, conscious ferrets. J. Small Anim. Pract. 52:18-25.
- Estrada A.H., Gerlach T.J., Schmidt M.K., Siegal-Willott J.L., Adrienne L., Atkins A.L., Scott B., Citino S.B. & Padilla L.R. 2009. Cardiac evaluation of clinically healthy captive maned wolves, *Chrysocyon brachyurus*. J. Zoo Wildl. Med. 40:478-486.
- Fantoni D.T. 2002. Anestesia no cardiopata, p.294-320. In: Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G. (Eds), Anestesia em cães e gatos. Roca, São Paulo.

- Feliciano M.A.R., Barros F.F.P.C., Coutinho L.N., Brito M.B.S., Uscategui R.R., Santos V.J.C., Almeida V.T., Kawanami A.E., Nociti R.P., Machado M.R.F. & Vicente W.R.R. 2014. Conventional and Doppler Abdominal Ultrasonography in pacas (*Cuniculus paca*). *Acta Sci. Vet.* 42:1235.
- Gardne A., Thompson M.S., Fontenot D., Gibson N. & Heard D.J. 2007. Radiographic evaluation of cardiac size in flying fox species (*Pteropus rodricensis*, *P. hypomelanus* and *P. vampyrus*). *J. Zoo Wildl. Med.* 38:192-200.
- Hall L.W., Clarke K.W. & Trim C.M. 2014. *Veterinary Anaesthesia*. 11th ed. Saunders Elsevier, London, p.135-137.
- Hamlin R.L., Hren J. & Sparrow P.V. 1986. Electrocardiographic evaluation of the healthy raccoon, *Procyon lotor*. *Am. J. Vet. Res.* 47:814-817.
- Hanton G. & Rabemampianina Y. 2006. The electrocardiogram of the Beagle dog: reference values and effect of sex, genetic strain, body position and heart rate. *Lab. Anim.* 40:123-136.
- Hurst J.W. & Myerburg R.J. 1968. *Introduction to Electrocardiography*. McGraw-Hill Book Co, New York, p.262-263.
- IBAMA. 2013. Instituto Nacional do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. <<http://www.ibama.org.br>> Acessado em maio de 2015.
- Joslin J.O. 2003. Other primates excluding great apes, p.346-381. In: Fowler M.E. (Ed) *Zoo and Wild Animal Medicine*, 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania.
- Larsson M.H.M.A.; Pellegrino A., Oliveira V.M.C, Prada C.S., Fedullo J.D. & Larsson Junior C.E. 2012. Electrocardiographic Parameters Of Captive Tufted Capuchins (*Cebus Apella*) Under Chemical Immobilization. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. 43(4):715-718.
- Lange R.R. & Schmidt E.M.S. 2006. Rodentia – Roedores Silvestres (Capivara, Cutia, paca, Ouriço), p.475-491. In: Cubas Z.S., Silva J.C.R. & Catão-Dias J.L. (Eds), *Tratado de Animais Selvagens – Medicina Veterinária*. Roca, São Paulo.
- Lord B., Boswood A. & Petrie A. 2010. Electrocardiography of the normal domestic pet rabbit. *Vet. Rec.* 167:961-965.
- Lourenço R.F.S., Dias R.S. & Gomes A.P.A. 2008. Criação de paca (*Agouti paca*) como alternativa de diversificação de produção e renda em Minas Gerais. *Anais 46º Congresso da Sociedade Brasileira de Economia, Administração e Sociologia Rural*, Rio Branco, AC, p.1-20. (Resumo)
- Matamoros Y. 1982. Notas sobre la biología del tepezcuinte, *Cuniculus paca*, Brisson, (Rodentia: Dasyproctidae) en cautiverio. *Brenesia* 19/20:71-82.
- Martin M. 2002. ECG interpretation in small animals: practical guidelines. *In Practice* 24:250-261.
- Schmidt-Nielsen K. 1999. *Fisiologia animal: adaptações e meio ambiente*. 5th. ed. Santos Livraria, São Paulo. 600p.
- Nunes N., Camacho A.A., Kronka S.N. & Costa J.L.O. 1997. Eletrocardiographic study of the anesthetic combination of ketamine and chlorpromazine HCL in felines. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 34:313-316.
- Oda S.G.S., Yamat R.J., Fedullo J.D.L, Neto M.L. & Larsson M.H.M. 2009. Standardization of some electrocardiographic parameters of captive leopard cats, *Leopardus tigrinus*. *J. Zoo Wildl. Med.* 40:414-420.
- Redford K.H. 1997. Manejo e conservação de vida silvestre no Brasil, p.1-22.. In: Redford K.H. (Ed.), *A Floresta Vazia*, Mamirauá, AM.
- Reis, A.C.G., Santana, A. M., Fagliari, J. J., Machado, M.R.F., Ávila, L.G., Maluta, R.P. 2008. Hematologia e bioquímico serico de pacas (*Agouti paca*, Linnaeus, 1766), criadas em cativeiro. In: *Anais da Oitava Conferência Sul-americana de Medicina Veterinária*, Rio de Janeiro, Brazil.
- Scheer P., Svoboda P., Sepsi M., Janečková K. & Doubek J. 2010. The electrocardiographic Holter monitoring in experimental veterinary practice. *Physiol. Res.* 1:59-64.
- Schumacher J., Snyder P., Scott B., Citino S.B., Bennett R.A. & Dvorak L.D. 2003. Radiographic and electrocardiographic evaluation of cardiac morphology and function in captive cheetahs *Acinonyx jubatus*. *J. Zoo Wildl. Med.* 34:357-363.
- Silva F. 1984. *Ordem Rodentia: mamíferos silvestres do Rio Grande do Sul*. Porto Alegre: Fundação Zoobotânica do Rio Grande do Sul, p.171-209.
- Silva E.M., Duarte D.P.F. & Costa C.P. 2005. Electrocardiographic studies of the three-toed sloth, *Bradypus variegatus*. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 38:1885-1888.
- Souza A.P., Carareto R., Nunes N., Leite A.V. & Paula D. P. 2002. Electrocardiography in dogs anesthetized with s-ketamine or ketamine. *Cienc. Rural* 32(5):787-791.
- Stepien R.L., Benson K.G. & Forrest L.J. 1999. Radiographic measurement of cardiac size in normal ferrets. *Vet. Radiol. Ultrasound* 40:606-610.

- 272 Szabuniewicz M., Hightower D. & Kyzar J.R. 1971. The Electrocardiogram, Vectorcardiogram and
273 Spatiocardiogram in the Rabbit. Can. J. comp. Med. 35(2):107-114.
- 274 Szabuniewicz J.M. & Szabuniewicz M. 1978. The electrocardiogram of the Virginia opossum *Didelphis virginiana*.
275 Zentralbl. Veterinärmed. 25:785-793.
- 276 Tilley L.P. 1992. Tables for determining the frontal plane mean electrical axis, p.443-447. In: Tilley L.P. (Ed.),
277 Essentials of Canine and Feline Electrocardiography. 3rd ed. Lippincott Williams and Williams,
278 Philadelphia.
- 279 Tilley L.P. & Goodwin J.K. 2002. Manual de Cardiologia para Cães e Gatos. 3rd ed. Roca, São Paulo. 489p.
- 280 Varshney J.P. 2013. Applications of Electrocardiography in Physiological and Clinical Research p.40-44. In: Yadav
281 S., Kumar L., Madan A.K., Yadav B. & Anand M. (Eds), Physiology and Nutri-genomics. 1st ed. DUVASU,
282 Mathura.
- 283 Wright M. 1982. Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. J. Am. Vet. Med. Assoc.
284 180:1462-1471.

**3. CAPÍTULO 3 –CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA, ANESTESIA GERAL E
ANALGESIA EM PACAS (*Cuniculus paca* - Linnaeus, 1766) SUBMETIDAS À
LAPAROSCOPIA**

Ricardo A R Uscategui*, Felipe F. P. C. Barros†, Vívian T. Almeida†, Aline E. Kawanami†,
Marcus A.R. Feliciano†, Wilter R R Vicente†.

*Veterinary Surgery Doctoral Student, Veterinary Clinic and Surgery Department, Faculty of
Agricultural and Veterinary Sciences, Univ. Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Jaboticabal, São Paulo, Brazil.

† Preventive Veterinary Medicine and Animal Reproduction Department, Faculty of
Agricultural and Veterinary Sciences, Univ. Estadual Paulista “Julio de Mezquita filho”,
Jaboticabal, São Paulo, Brazil.

Correspondence: Ricardo A R Uscategui, Clinic and Surgery Department, Univ. Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellani, s/n,
Jaboticabal, São Paulo, Brazil. Postal code: 14884-900.

E-mail: ramirezuscategui@hotmail.com

Tel: +55 11 986545354 or +55 16 32092626.

Running title: Paca chemical restrained, anesthesia and opioids

18 **Resumo**

19 **Objetivo.** Avaliar a eficácia e efeitos cardiorrespiratórios da associação de cetamina e
20 midazolam para contenção química, isofluorano para manutenção anestésica e tramadol ou
21 metadona para controle da dor pós-operatória em pacas submetidas à laparoscopia.

22 **Delineamento experimental.** Estudo clínico prospetivo, de tipo cego, randomizado *cross-over*.

23 **Animais.** Oito pacas adultas, híginas, de cativeiro.

24 **Métodos.** Os animais foram submetidos a três protocolos experimentais com intervalo de 15
25 dias recebendo aleatoriamente 0,5 mg kg⁻¹ de metadona (MET), 5 mg kg⁻¹ de tramadol (TRA)
26 ou placebo (CON) no período pré-operatório. Após contenção física, foi aplicada por via
27 intramuscular a associação de 0,5 mg kg⁻¹ de midazolam e 25 mg kg⁻¹ de cetamina para
28 contenção química (CF). Posteriormente, realizou-se indução e manutenção anestésica com
29 isofluorano. Os tempos para contenção e recuperação anestésica foram registrados. Realizou-
30 se análise de gases arteriais, após CF e ao final do procedimento anestésico. Os parâmetros FC,
31 fR, TR, SpO₂, PE'CO₂, PE'ISO e PAM foram monitorados desde o CF e nas diferentes etapas
32 da aspiração folicular laparoscópica (LOPU). A dor nas 24 horas subsequentes à LOPU foi
33 avaliada utilizando-se a escala analógica visual (VAS). Os resultados foram comparados entre
34 os tratamentos e momentos pelos testes de ANOVA e Friedman (p<0,05).

35 **Resultados.** O tempo médio, para CF foi 3,7 ± 1,53 min e para recuperação anestésica 78 ± 18
36 min. A FC, PAM, PE'CO₂, pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃, BE e AGap variaram em relação aos
37 momentos avaliados. A FC, PE'ISO e AGap foram menores nos grupos tratados com opióides.
38 A PAM, PE'CO₂, PaCO₂, HCO₃ maiores nos animais tratados com metadona, enquanto a FC,
39 SpO₂, e VAS menores.

40 **Conclusão e relevância clínica.** O protocolo de contenção química mediante a associação de
41 midazolam e cetamina demonstrou ser adequado e seguro. Já a anestesia geral com isofluorano
42 somada à ação do capnopneumoperitônio, conduzem à elevação da PAM, redução da FC,
43 hipercapnia e acidose respiratória e a administração da metadona parece piorar estes efeitos
44 adversos, com limitadas vantagens sobre a dor pós-operatória. Este protocolo de contenção e
45 anestesia geral pode ser utilizado para laparoscopia em pacas, sempre que exista suporte
46 ventilatório, porém, a anagesia preventiva usando metadona não é recomendada.

47 **Palavras chave:** roedores, midazolam, cetamina, metadona, tramadol, isofluorano.

Introdução

A *Cuniculus paca*, antigamente denominada *Agouti paca* é o segundo maior roedor da América do Sul encontrando-se, naturalmente, desde o Nordeste mexicano ao Sudeste brasileiro (Sainsbury 2003, Queirolo et al. 2008). A caça indiscriminada tem diminuído a população em seu habitat natural (IBAMA 2013) e por este motivo vem se formando unidades de conservação e reprodução comercial que incentivam a realização de estudos na espécie (Berllago & Cerqueira 1994, Redford 1997). Neste contexto a aspiração folicular laparoscópica (LOPU) se considera uma ferramenta reprodutiva importante a ser estudada para a conservação e produção das espécies selvagens; uma vez que permite a recuperação de oócitos, para a produção e estocagem de embriões, possibilitando acelerar o ganho genético, reduzir o intervalo entre gerações, maximizar o número de nascimentos por fêmea e auxiliar na preservação de indivíduos de vida livre (Howard 1999).

Considera-se para o desenvolvimento de um protocolo anestésico adequado e seguro para roedores neotropicais, três quesitos fundamentais. Primeiro, em função das características comportamentais de defesa e grande susceptibilidade ao estresse, a manipulação e preparação para o ato anestésico-cirúrgico, deve ser feita sob o efeito de fármacos que promovam a contenção (Pachaly & Werner 1998), apresentem ampla margem de segurança, mínima depressão cardiorrespiratória e excitação, com início rápido e suave de ação após administração intramuscular (Hernandez 2014). A associação de cetamina e midazolam amplamente utilizada para a imobilização de roedores selvagens, é uma combinação que promove um efeito cataléptico, envolvendo inconsciência, analgesia somática e relaxamento muscular, com limitados efeitos no sistema cardiorrespiratório (Heard 2003, Grimm & Lamont 2007).

Segundo, para a realização de procedimentos cirúrgicos em roedores é necessária muitas vezes a associação da anestesia inalatória, devido à dificuldade de se obter um plano anestésico adequado com agentes injetáveis (Pessoa 2006). O isofluorano é um agente anestésico halogenado e volátil, amplamente utilizado para este fim em pequenos mamíferos, devido à sua segurança (Farver et al. 1999) e ao reduzido coeficiente de solubilidade sangue/gás, que garante rápida indução e recuperação anestésicas (Grimm & Lamont 2007).

Terceiro, o controle da dor transoperatória é de vital importância, uma vez que a anestesia geral não bloqueia os processos neuronais do sistema nervoso periférico e central, responsivos à dor (Johnston 2005). Neste sentido, a administração de analgésicos durante procedimentos cirúrgicos auxilia no controle da dor intra e pós-operatória, reduzindo o

requerimento anestésico e o consumo de analgésicos, o que resulta em menor grau de depressão cardiorrespiratória e efeitos adversos (Dyson 2008). Em pacas e espécies próximas, o estudo da analgesia é extremamente limitado. Considera-se o cloridrato de tramadol um fármaco adequado para o controle da dor em roedores em doses de 5 a 10 mg/kg e que promove limitados efeitos secundários (Myers 2005, Souza & Cox 2011, Yarto-Jaramillo 2012). A metadona, por sua vez, é considerada um potente analgésico em ratos e camundongos, nas doses de 0,5 a 3 mg/kg, com efeitos cardiorrespiratórios variáveis em função da dose (Gaertner et al. 2008, Yarto-Jaramillo 2012). Já o meloxicam é um anti-inflamatório não esteroide (AINES) com ação analgésica comprovada em roedores em doses de 0,1-0,3 mg/kg (Gaertner et al. 2008) e que apresenta um efeito sinérgico com o tramadol no controle da dor pós-operatória em ratos (Abass et al. 2014). Seu principal efeito adverso é o potencial ulcerogênico gástrico quando superdosado ou em tratamentos prolongados (Gaertner et al. 2008).

Considerando a escassa informação disponível na *Cuniculus paca* que permita a adequação de um protocolo anestésico seguro para a aspiração folicular laparoscópica e a monitorização consciente dos parâmetros fisiológicos nestes pacientes, propõe-se avaliar a eficácia e os efeitos cardiorrespiratórios da associação de cetamina e midazolam para a contenção química, isoflurano para a manutenção anestésica e tramadol ou metadona para o controle da dor pós-operatória em pacas híidas de cativeiro submetidas à LOPU.

Material e métodos

Aspetos éticos

Todo o procedimento experimental foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FCAV-UNESP), Jaboticabal, São Paulo, Brasil. Processo nº 027420/11.

Animais

Foram selecionadas oito fêmeas adultas (acima de sete meses de idade), consideradas híidas após, revisão dos registros de sanidade do criatório, inspeção do comportamento, estado geral, pesagem, hemograma completo e dosagem das concentrações séricas de creatinina e ALT normais. Estes animais pertenciam ao Setor de Animais Silvestres do Departamento de Zootecnia da FCAV-Unesp, registrado junto ao Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis – IBAMA, como criatório de espécimes da fauna brasileira para

fins científicos, Cadastro nº 482508. Os animais foram mantidos em recintos especiais para seus hábitos, em grupos de quatro fêmeas e identificados mediante microchip inserido no tecido subcutâneo da região entre as escapulas. Estes animais já estavam adaptados ao cativeiro e recebiam alimentação (ração própria para roedores, frutas e vegetais) e água *ad libitum*. Cada animal foi submetido ao protocolo experimental em três ocasiões diferentes com um intervalo de 15 dias (*wash-out*) recebendo aleatoriamente cada um dos tratamentos analgésicos a serem avaliados: tramadol (TRA), metadona (MET) ou controle (CON).

Delineamento experimental

Estudo clínico experimental prospectivo, de tipo cego, randomizado *cross-over*.

Protocolo experimental

Os animais não foram submetidos ao jejum alimentar e hídrico devido às particularidades fisiológicas destes roedores. Inicialmente, foram capturados e contidos fisicamente, com auxílio de puçá adequado ao tamanho desta espécie, na unidade de cativeiro. Imediatamente, foi administrada a associação de 0,5 mg kg⁻¹ de midazolam (DormonidTM, Roche, Brasil) e 25 mg kg⁻¹ de cloridrato de cetamina (KetalarTM, Pfizer, Brasil) por via intramuscular (IM) na região da coxa, mantendo-se os animais dentro do puçá, sem manipulação, a fim de se observar e quantificar o tempo para a mudança nas reações posturais. O tempo em minutos transcorrido desde a injeção até a perda da reação postural de endireitamento (decúbito) foi identificado como tC. Posteriormente a cada 30 segundos os membros posteriores do animal eram manipulados até não apresentarem reação a este estímulo e serem transferido à caixa de transporte, este tempo foi identificado como tM. Uma vez na caixa de transporte, os animais foram transferidos ao centro de pesquisa para continuar o protocolo experimental, este tempo foi identificado como tT.

Uma vez no centro de pesquisa, as pacas foram posicionadas em decúbito dorsal sobre a mesa de procedimento, coberta com tecido absorvente e isolante térmico, para prevenir umidade e hipotermia. A temperatura ambiente manteve-se em 24°C durante todo o procedimento. Um sensor de temperatura conectado ao monitor multiparamétrico (Monitor DX2023TM, Dixtal Biomédica, Brasil) foi posicionado no reto do paciente, após lubrificação com gel a base de água, para a monitoração da temperatura corporal (TR em °C). Realizou-se tricotomia e assepsia com álcool e gaze estéril para a inserção de dois cateteres 22-G (Angiocath-NTM, BD, Brazil), um na artéria “metatársica dorsal” localizada na face cranial do membro pélvico à altura do tarso; e o outro na veia “cefálica”, na face cranial do membro

143 torácico, em porção média do braço para infusão da solução de ringer com lactato, na taxa de
144 10 mL kg⁻¹ h⁻¹.

145 Foi realizada colheita anaeróbica de 1 mL de sangue arterial com auxílio de seringa
146 heparinizada (Linha BD A-Line™, BD, Brazil) identificando-se a TR e a FiO₂ (0,21) do animal,
147 para mensuração imediata dos seguintes parâmetros hemogasométricos arteriais
148 (Hemogasômetro Omni-C™ Roche Diagnostics GmbH, Germany): pressão parcial de oxigênio
149 (PaO₂ em mmHg), pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂ em mmHg), saturação de
150 oxihemoglobina (SaO₂ em %), excesso de bases (BE em mmol L⁻¹), concentração de
151 bicarbonato (HCO₃ em mmol L⁻¹), ânion Gap (AGap) e pH. Após a colheita sanguínea, adaptou-
152 se no cateter arterial um transdutor de pressão (Módulo IBP Plus™ e Transdutor de pressão
153 descartável™, Dixtal Biomédica, Brasil) conectado ao monitor multiparamétrico, para
154 mensuração da pressão arterial média (PAM em mmHg).

155 Uma máscara facial vedada foi colocada no focinho de cada animal e adaptado na
156 extremidade da mesma, um tubo coletor do analisador de gases (Módulo Gases Anestésicos
157 Sidestream AGOI™, Dixtal Biomédica, Brasil), calibrado diariamente (3 concentrações
158 conhecidas de isoflurano para correção) e conectado ao monitor multiparamétrico para
159 mensuração da frequência respiratória (fR), pressão de dióxido de carbono e concentração de
160 isoflurano no final da expiração (PE'CO₂ em mmHg e PE'ISO em %, respetivamente). O
161 sensor de oximetria de pulso em forma de Y foi posicionado em um dos dedos do membro
162 torácico do paciente para mensuração da frequência de pulso (FC em bpm) e da saturação da
163 hemoglobina pelo oxigênio (SpO₂ em %).

164 As variáveis PaO₂, PaCO₂, SaO₂, BE, HCO₃, AGap, pH, TR, PAM, FC, fR, PE'CO₂,
165 PE'ISO e SpO₂ avaliadas neste período foram consideradas como resultado da contenção
166 farmacológica (CF). Posterior à esta avaliação, os animais foram submetidos à indução
167 anestésica mediante a inalação de 5% de isoflurano (Isoforine™, Laboratorio Cristália, Brasil)
168 diluído em 0,2 L kg⁻¹ min⁻¹ de oxigênio, via máscara facial, em um circuito com reinalação
169 parcial de gases, adaptado ao aparelho de anestesia inalatória (KT30™, TAKAOKA, Brasil).
170 O tempo transcorrido desde o início da vaporização de isoflurano até a perda do reflexo
171 palpebral, rotação ventral do globo ocular e miorrelaxamento, comprovado pela manipulação
172 dos membros posteriores, foi definido como tempo de indução anestésica (tIA). Imediatamente,
173 a concentração do isoflurano foi reduzida para a porcentagem mínima que permitisse a
174 manutenção do plano anestésico cirúrgico, avaliado pela rotação ventral do globo ocular, PAM

> 60 mmHg, ausência de reflexos protetores e de sensibilidade profunda (testada pela compressão com pinça de um dos dedos do membro pélvico ou pelos estímulos cirúrgicos, uma vez iniciada a laparoscopia).

Uma vez estabilizado o plano anestésico, as variáveis cardiorrespiratórias (TR, PAM, FC, f_R , $PE'CO_2$, $PE'ISO$ e SpO_2) foram anotadas e identificado este momento como ID. Imediatamente os animais recebiam 0,1 mL kg^{-1} por via IM de uma solução de NaCl 0,9%, contendo 0,5 mg kg^{-1} de cloridrato de metadona (MytedomTM, Cristalia Laboratories, Itapira, Brazil) no grupo MET, 5 mg kg^{-1} de cloridrato de tramadol (TramadonTM, Laboratorio Cristália, Brasil) no grupo TRA ou NaCl 0,9% como placebo no grupo CON, segundo sorteio realizado previamente e sem conhecimento por parte dos avaliadores do conteúdo da solução. Dez minutos depois as variáveis cardiorrespiratórias foram registradas novamente e identificado este momento como TA. Ato contínuo e confirmada a profundidade anestésica, autorizou-se à equipe cirúrgica para proceder com a LOPU, como descrita por Barros et al. (2016).

O procedimento laparoscópico foi dividido em varias etapas e, em cada uma delas, as variáveis cardiorrespiratórias foram registradas e identificadas com o nome da fase cirúrgica, como descrito a continuação: incisão cutânea inicial (IC); inserção na região púbica, sobre a linha medial do primeiro trocáter (1T); instauração do capnopneumoperitônio a velocidade de insuflação de 2 L min^{-1} e pressão abdominal de 10 mmHg (PP); introdução videoassistida na região hipocondríaca direita do segundo trocáter (2T); e na região hipocondríaca esquerda do terceiro trocáter (3T); em seguida, os folículos do ovário direito eram aspirados por meio de uma agulha introduzida na cavidade (1O); e posteriormente, o ovário esquerdo era manipulado de igual forma (2O); ao término das aspirações os ovários eram lavados com solução heparinizada e o gás do abdômen esvaziado por pressão manual (DI); finalmente as dermorráfias eram realizadas (DR). Uma vez findada a aspiração folicular (2O), foi colhida uma amostra de sangue arterial para análise dos parâmetros hemogasométricos como descrito anteriormente, sendo estas variáveis consideradas como resultado do procedimento anestésico-cirúrgico (MAG).

Após a dermorrafia os animais do grupo CON receberam por via intravenosa (IV) 5 mg kg^{-1} de cloridrato de tramadol e os demais grupos 0,1 mL kg^{-1} de NaCl 0,9% (placebo). Cinco minutos depois, a vaporização de isofluorano foi suspensa. Neste momento as pacas foram realocadas em decúbito lateral esquerdo mantendo-se a inalação de oxigênio por 5 minutos, tempo no qual todos os instrumentos de monitoração e cateteres eram retirados e administrava-

se por via IM 20.000 UI kg⁻¹ de penicilina-G (procaínica e benzatínica), 2 mg kg⁻¹ de sulfato de diidroestreptomicina (Penfort PPUTM, Ourofino, Brasil) e 0,2 mg kg⁻¹ de meloxicam (Maxicam 0,2%TM, Ourofino, Brasil). Em seguida, estes indivíduos foram transferidos para a sala de recuperação (temperatura ambiente entre 25 a 30°C e com baixa iluminação) e posicionados dentro das caixas de transporte, sendo acompanhada de forma permanente a recuperação, mediante observação direta. Os minutos transcorrido desde o encerramento do isoflurano até, o levantamento da cabeça, assumir autonomamente a posição em decúbito esternal (tRE); e até assumir a posição em estação quadrupedal (tRA) foram registrados.

Uma vez comprovada a capacidade autônoma de deambulação, os animais foram transferidos para baias individuais dentro dos recintos próprios (para evitar a agressão por parte de seus congêneres), acondicionadas com cama de feno (para evitar hipotermia), alimento e água *ad libitum*. Nestas condições foi efetuada a avaliação da dor pós-operatória durante as 24 horas (3, 6, 9, 12, 18 e 24 h) subsequentes à recuperação anestésica. Esta avaliação foi bastante complicada, uma vez que não existem escalas ou descritores clínicos apropriados para tal fim. Deste modo, durante estudos pilotos foi observado o comportamento destes animais por períodos prolongados, com e sem efeito de fármacos analgésicos, tendo sido possível distinguir alguns sinais relacionados com desconforto doloroso como: os animais preferem ficar na toca, encostados nas paredes, diminuem o consumo de alimentos, assumem uma posição arqueada e evidencia-se piloereção. Com base nestes sinais, um avaliador treinado e sem contato direto com o animal aplicou a escala analógica visual (VAS), marcando uma linha perpendicular considerada como o estado algico atual do paciente sobre uma linha horizontal previamente desenhada e identificada com 0 mm (paciente em condição de conforto) e 100 mm (a maior dor imaginável). Quando o score resultante fosse maior de 60 mm administrava-se 0,5 mg kg⁻¹ de tramadol por via IM utilizando uma haste para injeção a distância (para não manipular e causar estresse adicional).

Finalizada a avaliação analgésica, os animais eram liberados no recinto com seus congêneres e tratados diariamente mediante a administração IM de 0,2 mg kg⁻¹ de meloxicam por 3 dias, usando aplicador de injeções à distância. Durante 15 dias consecutivos era realizada inspeção do estado geral e do comportamento de cada um dos animais tratados para comprovar o estado de saúde e garantir sua recuperação satisfatória.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com auxílio do software R (RTM Foundation for Statistical Computing, Áustria). Inicialmente foi testada a normalidade dos resíduos (teste de Shapiro) e homocedasticidade das variâncias (teste de variância) de todos os parâmetros estudados. Os valores das variáveis hemogasométricas e os tempos, foram comparados entre os momentos e tratamentos pelo teste ANOVA, pós-teste de Tukey e seus resultados apresentam-se como a média $\pm$ DP. Os valores das variáveis cardiorrespiratórias e do VAS, pelo teste de Friedman, pós-teste de Dunns e seus resultados apresentam-se como a mediana $\pm$ IQR. O delineamento correspondente foi casualizado em blocos (períodos) com medidas repetidas no tempo. Já a necessidade de resgate analgésico foi comparada entre os grupos pelo método de sobrevivência de Kaplan Meier. A significância foi fixada para todos os testes em 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Os animais apresentaram peso corporal de $9,3 \pm 0,9$ kg. Após aplicação dos fármacos para contenção química, as pacas colocaram-se em decúbito e perderam a reação postural em $3,7 \pm 1,5$ minutos (faixa 1,5-7,5 min), possibilitando sua manipulação sem reação após $5,5 \pm 1,7$ minutos (faixa 2,5-9,0 min) e chegando ao centro cirúrgico para o início da avaliação experimental em $19,3 \pm 1,0$ minutos. A contenção foi adequada e permitiu a manipulação dos pacientes, punção dos vasos sanguíneos e monitoração dos parâmetros fisiológicos, sem reação em 22 dos 24 procedimentos avaliados. Dois animais mantiveram a sensibilidade e resposta motora durante o procedimento de cateterização.

A cateterização da artéria “metatársica dorsal” foi de fácil execução e prática, com pulsação evidente através da pele; para a veia “cefálica” foi verificada certa dificuldade devido à ausência de visualização, grande quantidade de gordura subcutânea e reduzida elasticidade da pele, porém foi realizada satisfatoriamente.

Durante estudos pilotos determinou-se que a intubação orotraqueal destes animais era extremamente difícil, e só conseguida por meio da visualização endoscópica. Isto devido a abertura oral limitada, dentes incisivos muito grandes, presença de *ostium* palatal e sangramento fácil e profuso com a manipulação. Por estes motivos optou-se por utilizar a máscara facial vedada e proporcionou resultados aceitáveis, uma vez que permitiu a indução e manutenção do plano anestésico sem intercorrências graves.

A indução anestésica com isoflurano foi realizada adequadamente e obtida após 89 ± 39 segundos do início da vaporização. Um dos animais apresentou apneia após indução, mas

recuperou rapidamente a ventilação espontânea sem qualquer tipo de intervenção. O tempo cirúrgico foi de 37 ± 6 minutos (faixa 28-46 min) e o tempo desde a indução anestésica até finalização da vaporização do isofluorano foi de 48 ± 5 minutos (faixa 46-56 min).

A recuperação anestésica foi satisfatória em todos os animais sem complicações clínicas evidentes. Os tratamentos com metadona ou tramadol não alteraram os tempos de recuperação, sendo que os animais começaram a manter a cabeça erguida após 45 ± 18 minutos (faixa 10-79 min) do encerramento da vaporização de isofluorano, a reação de endireitamento retornou em 53 ± 17 minutos (faixa 21-97 min) e a posição quadrupedal e deambulação após 78 ± 18 minutos (faixa 30-116 min). A TR diminuiu gradativamente durante a experimentação sendo, inicialmente, sob a contenção farmacológica de $36,1 \pm 1,4^\circ\text{C}$, decaindo para $35,2 \pm 1,7^\circ\text{C}$ no final do procedimento cirúrgico.

A FC variou com relação aos momentos avaliados, sendo menor ($p = 0,04$) durante a manutenção do capnopneumoperitônio (PP, 2T, 3T, 1O, 2O). O tratamento opióide teve um efeito sobre esta variável ($p < 0,01$), sendo superior nos animais do grupo controle (155 ± 19 bpm) do que no grupo tramadol (150 ± 15 bpm) e inferior no grupo metadona (145 ± 25 bpm) (Figura 1A). A PAM também variou com relação aos momentos avaliados ($p < 0,01$), sendo inferior após a indução e até o momento da insuflação do abdômen, superior após a instauração do capnopneumoperitônio e a introdução do segundo trocáter e diminuído novamente durante a desinsuflação e a dermorrafia com relação à contenção farmacológica. Os animais dos grupos que receberam tratamento opióide preventivo mantiveram a pressão arterial mais alta ($p = 0,04$) do que os animais do grupo controle (Figura 1B).

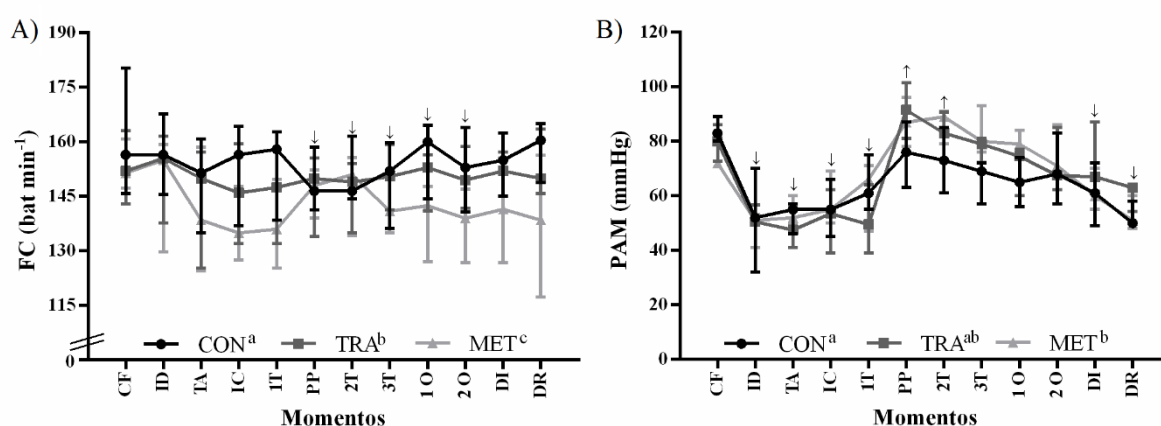


Figura 1. Mediana $\pm$ IQR da A) Frequência cardíaca (FC) e B) Pressão arterial média (PAM) em fêmeas de *Cuniculus paca* sob contenção farmacológica (CF), anestesia geral, tratadas com metadona (MET), tramadol (TRA) ou placebo (CON), submetidas à aspiração folicular laparoscópica e avaliadas em diferentes momentos: ID: Indução anestésica; TA: tratamento

analgésico; IC: incisão cutânea; 1T inserção do primeiro, 2T e 3T trocâteres; PP: instauração do capnopneumoperitônio; 1O manipulação do ovário direito e 2O esquerdo; DI desinsuflação abdominal e DR: dermorráfia. Letras diferentes indicam diferença entre os tratamentos e as setas, variação entre os momentos de avaliação com relação à CF ($P < 0.05$).

A f_R foi similar entre os momentos ($p = 0,20$) e grupos avaliados ($p = 0,05$), porém no grupo metadona, 2 animais apresentaram apneia transitória após a instauração do capnopneumoperitônio (Figura 2A). A SpO_2 foi inferior ($p = 0,04$) nos animais tratados com metadona após a insuflação abdominal e até a manipulação ovariana (Figura 2B). A $PE'CO_2$ aumentou gradativamente ($p < 0,01$) após a indução anestésica sendo o efeito maior após a instauração do capnopneumoperitônio. O tratamento opióide foi responsável por uma elevação maior ($p < 0,01$) desta variável após o início da cirurgia e este efeito foi mais marcado ($p < 0,01$) no grupo metadona após a manipulação ovárica (Figura 3A). A $PE'ISO$ foi superior ($p < 0,01$) nos animais do grupo controle durante o procedimento cirúrgico (Figura 3B).

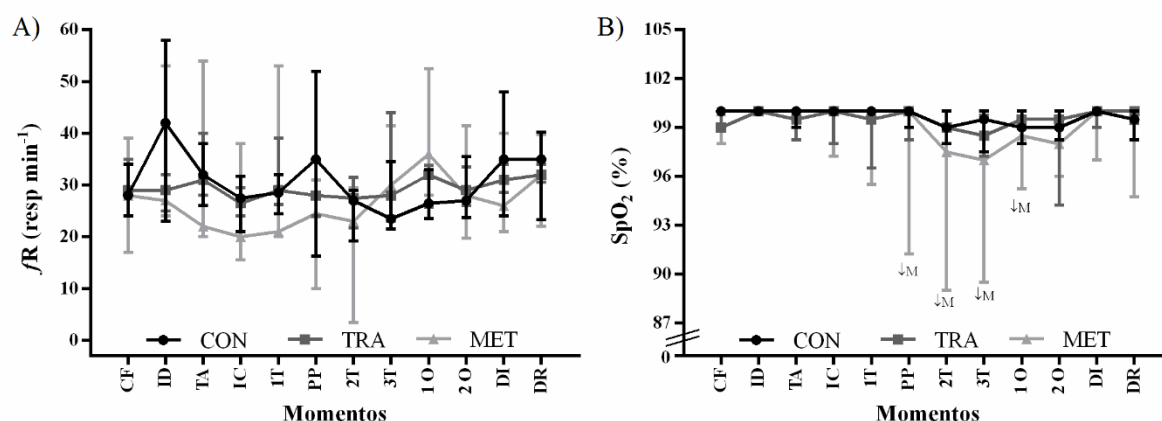


Figura 2. Mediana $\pm$ IQR da A) Frequência respiratória (f_R) e B) Saturação da hemoglobina pelo oxigênio da (SpO_2) em fêmeas de *Cuniculus paca* sob contenção farmacológica (CF), anestesia geral, tratadas com metadona (MET), tramadol (TRA) ou placebo (COM), submetidas à aspiração folicular laparoscópica e avaliadas em diferentes momentos: ID: Indução anestésica; TA: tratamento analgésico; IC: incisão cutânea; 1T inserção do primeiro, 2T e 3T trocâteres; PP: instauração do capnopneumoperitônio; 1O manipulação do ovário direito e 2O esquerdo; DI desinsuflação abdominal e DR: dermorráfia. As setas acompanhadas pela inicial do grupo indicam variação entre os momentos de avaliação para esse tratamento ($P < 0.05$).

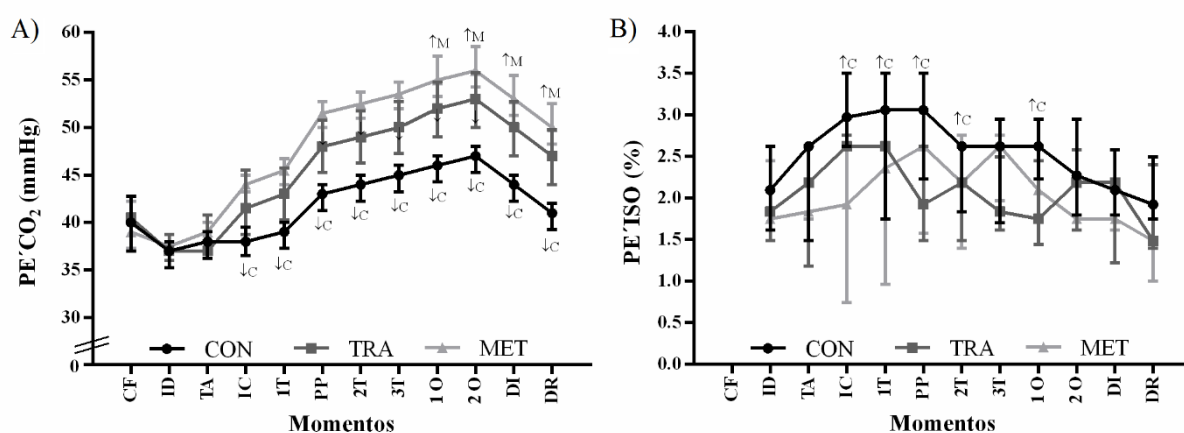


Figura 3. Mediana $\pm$ IQR da A) Pressão de dióxido de carbono no final da expiração (PE'CO₂) e B) concentração de isoflurano expirado (PE'ISO) em fêmeas de *Cuniculus paca* sob contenção farmacológica (CF), anestesia geral, tratadas com metadona (MET), tramadol (TRA) ou placebo (COM), submetidas à aspiração folicular laparoscópica e avaliadas em diferentes momentos: ID: Indução anestésica; TA: tratamento analgésico; IC: incisão cutânea; 1T inserção do primeiro, 2T e 3T trocâteres; PP: instauração do capnopneumoperitônio; 1O manipulação do ovário direito e 2O esquerdo; DI desinsuflação abdominal e DR: dermorráfia. As setas acompanhadas pela inicial do grupo indicam variação entre os momentos de avaliação para esse tratamento (P<0.05).

Os valores da avaliação hemogasométrica encontram-se resumidos na Tabela 1. Durante o procedimento cirúrgico sob anestesia geral (MAG) os valores de PaO₂, PaCO₂, HCO₃ e BE foram maiores do que na contenção farmacológica (CF) enquanto que o pH e AGap foram menores. Já com relação ao tratamento analgésico o AGap foi menor nos grupos tratados com opióides e a PaCO₂, e o HCO₃ maiores nos animais tratados com metadona, quando comparados com o grupo controle.

Tabela 1. Valores médios $\pm$ DP dos parâmetros hemogasométricos em fêmeas adultas de *Cuniculus paca* sob contenção farmacológica (CF) com cetamina/midazolam e sob anestesia geral (MAG) com isoflurano submetidas à laparoscopia e tratadas com metadona (MET), tramadol (TRA) ou placebo (CON).

Variáveis	CF	AG			P-valor Momento	P-valor Tratamento
		Cont	Tra	Met		
pH	7,350 $\pm$ 0,05	7,277 $\pm$ 0,02	7,237 $\pm$ 0,12	7,185 $\pm$ 0,14	<0,001	0,088
PaO ₂ (mmHg)	94,02 $\pm$ 14,5	210,8 $\pm$ 76,1	176,5 $\pm$ 105,7	160,5 $\pm$ 36,5	<0,001	0,209
PaCO ₂ (mmHg)	42,77 $\pm$ 8,28	77,8 $\pm$ 15,8 ^a	80,6 $\pm$ 18,0 ^{ab}	92,9 $\pm$ 15,4 ^b	<0,001	0,046
HCO ₃ (mmol L ⁻¹)	24,32 $\pm$ 1,65	28,41 $\pm$ 5,49 ^a	31,80 $\pm$ 2,05 ^{ab}	32,49 $\pm$ 3,18 ^b	0,005	0,014
SaO ₂ (%)	98,61 $\pm$ 1,65	99,46 $\pm$ 0,50	99,17 $\pm$ 0,78	98,49 $\pm$ 1,25	0,234	0,387
BE (mmol L ⁻¹)	-1,07 $\pm$ 3,88	0,94 $\pm$ 4,79	1,57 $\pm$ 2,54	2,06 $\pm$ 1,65	0,019	0,538
AG	18,83 $\pm$ 3,42	18,03 $\pm$ 0,12 ^a	12,7 $\pm$ 1,71 ^b	13,63 $\pm$ 1,07 ^b	<0,001	0,017

Letras diferentes indicam diferença entre os tratamentos (P<0.05)

Durante as primeiras seis horas de avaliação da dor pós-operatória os animais tratados preventivamente com metadona apresentaram um score VAS (Figura 4A) significativamente menor ($p = 0,04$), sendo similar entre os tratamentos nos demais momentos e diminuindo gradativamente a intensidade com relação ao tempo ($p = 0,01$). No grupo controle 2/8 animais precisaram resgate analgésico nas primeiras 24 horas após o procedimento laparoscópico, no grupo tramadol 1/8 e no grupo metadona 0/8 (Figura 4B), sem estes resultados serem estatisticamente diferentes ($p = 0,29$).

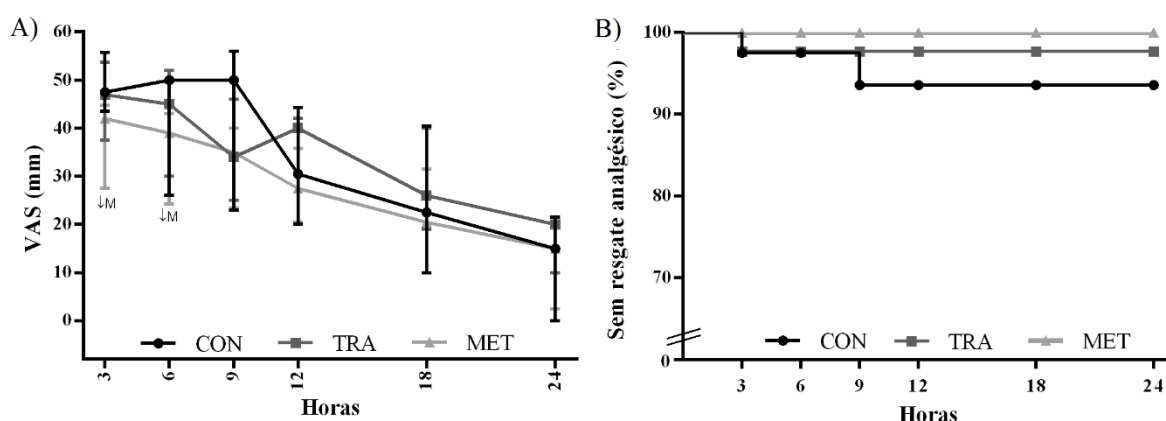


Figura 4. Mediana $\pm$ IQR do A) Score analgésico visual (VAS) e B) Porcentagem de pacientes sem necessidade de resgate analgésico, em fêmeas de *Cuniculus paca* avaliadas por 24 horas após aspiração folicular laparoscópica, sob anestesia geral, tratadas com metadona (MET), tramadol (TRA) ou placebo (CON). As setas acompanhadas pela inicial do grupo indicam variação entre os momentos de avaliação para esse tratamento ($P < 0,05$).

Discussão

Um protocolo ideal para a contenção farmacológica deve imobilizar o animal após a administração intramuscular e propiciar mínimos efeitos sobre o sistema cardiorrespiratório (Hernandez 2014). Neste sentido, a associação de cetamina e midazolam proposta para a contenção permitiu a manipulação dos animais sem reação à cateterização em 92% (22/24) dos casos, promovendo imobilidade tranquila e rapidamente ($3,7 \pm 1,5$ min). Estes resultados são similares aos relatados por Vilani et al. (2004) com a associação de cetamina, xilazina e midazolam ($3,3 \pm 0,94$ min) e superiores aos de Pachaly & Werner (1998) utilizando cetamina, acepromazina e atropina ($5,94 \pm 3,57$ min), os quais conseguiram perfurar a pina auricular sem reação em 61,1% dos animais, porém, este estímulo algíco é muito maior à cateterização vascular. Excepcionalmente, foi observada sialorréia em dois animais (8%) efeito que já tinha sido descrito pelos mesmos autores.

Os parâmetros fisiológicos desta espécie têm sido pobremente estudados, apenas um artigo relata os valores normais de FC ($86,0 \pm 7,8$ bpm), fR ($18 \pm 1,2$ rpm) e TR ($37,5 \pm 0,2^\circ\text{C}$) em indivíduos conscientes (Estrada et al. 2011). Estes parâmetros foram considerados próximos dos resultantes da contenção química neste ensaio (FC $155,5 \pm 15,8$ bpm, fR $29,2 \pm 9,6$ rpm; e TR $36,1 \pm 1,4^\circ\text{C}$), com exceção da FC, que provavelmente se eleva devido ao efeito simpatomimético já descrito para a cetamina em roedores neotropicais, somado ao estresse envolvido na manipulação (Szabuniewicz et al. 1971). Em contrapartida, Pachaly & Werner (1998) reportaram resultados (FC $199,56 \pm 27,32$ bpm, fR $93,11 \pm 17,73$ rpm; e TR $38,00 \pm 0,68^\circ\text{C}$) consideravelmente superiores em pacientes contidos com a associação de cetamina, acepromazina e atropina. Esta divergência provavelmente é resultante da inclusão do parassimpatolítico no protocolo, uma vez que este fármaco produz efeito excitatório dose-dependente sobre o sistema nervoso, conduzindo ao aumento da FC e fR , do metabolismo e consequentemente da TR (Grimm & Lamont 2007).

Nenhum relato foi encontrado avaliando a PAM, SpO_2 , $\text{PE}'\text{CO}_2$ nem os parâmetros hemogasométricos desta espécie. A monitorização destas variáveis possibilita a avaliação do funcionamento cardiorrespiratório de forma minimamente invasiva e auxilia na identificação precoce de complicações anestésicas (Muir & Mason 1996). Os valores de PAM (80 ± 8 mmHg), SpO_2 ($99,4 \pm 0,5\%$), $\text{PE}'\text{CO}_2$ ($39,7 \pm 2,8$ mmHg), pH, PaO_2 , PaCO_2 , HCO_3 , SaO_2 , BE e AG (Tabela 1) encontrados durante a contenção química neste experimento consideram-se adequados nos mamíferos (Clarke et al. 2014, Haskins 2015) e corroboram os efeitos da associação farmacológica, descritos em mustelídeos, lagomorfos, tenrecídeos e roedores (Wamberg et al. 1996, Dupras et al. 2001, Henke et al. 2004, Henke et al. 2006).

Uma rápida indução e estável manutenção da anestesia com isoflurano foram evidenciadas, sem sinais de excitação, nem intercorrências que precisaram de tratamento emergencial. A recuperação anestésica dos animais foi completa, tranquila e sem evidências de excitação ou complicações clínicas. Oliveira et al. (2003), relataram sucesso na manutenção anestésica com halotano para a realização de hemi-ovário-histerectomia na espécie, porém não descreveram nenhum tipo de monitorização ou tempo de ação e duração com este protocolo. O tempo total desde a aplicação dos fármacos para contenção até recuperação do reflexo de endireitamento neste experimento foi de aproximadamente 134 min, valor próximo dos 120 minutos relatados por Pachaly & Werner (1998) e bastante superior aos 57 minutos observados por Vilani et al (2004), com diferentes associações farmacológicas para contenção.

Cabe salientar que a indução e manutenção anestésica com isoflurano provocou uma hipotensão transitória ($55 \pm 11,5$ mmHg) evidente desde a indução até o momento da introdução do primeiro trocáter (1T) e também durante a dermorrafia, fase na qual o capnopneumoperitônio e o Trendelemburg tinham sido cessados (Figura 1B). Este efeito pode ser o resultado da vasodilatação que as altas concentrações ($2,24 \pm 0,85\%$) que estes fármacos ocasionam e que foi relatada em coelhos (Blake et al. 1991, Marano et al. 1996), porém o aumento reflexo da FC nestes mesmos momentos não foi evidenciado. A $PE'CO_2$ após a indução anestésica, mesmo não de forma significativa, até a instauração do capnopneumoperitônio, começou a elevar-se gradativamente. Este efeito é relatado para o isoflurano devido à depressão respiratória e menor resposta à hipóxia que o fármaco acarreta (Marshall, 1981).

A PAM, após a instauração do capnopneumoperitônio e da posição de Trendelemburg (PP), apresentou elevação significativa até a retirada do gás do abdômen (DI Figura 1B) acompanhada pela diminuição reflexa da FC (Figura 1A). Estes efeitos são comuns na cirurgia laparoscópica (O'leary et al. 1996) e se devem ao aumento na resistência vascular total que a elevação da pressão intra-abdominal ocasiona (Hayden & Cowman, 2011). Ao mesmo tempo estas manobras resultaram em uma elevação gradativa e significativa da $PE'CO_2$ (Figura 3A). Adicionalmente, o posicionamento do animal, causa compressão do diafragma, aumenta a pressão intratorácica, reduz a capacidade pulmonar residual funcional, altera a relação ventilação-perfusão por aumento da pressão da via aérea e, conseqüentemente, piora a troca gasosa (Sharma et al. 1996).

Com relação aos parâmetros hemogasométricos avaliados durante o procedimento anestésico cirúrgico, a PaO_2 e SaO_2 apresentaram-se dentro dos valores esperados para mamíferos sob anestesia geral inalatória, via máscara facial, sugerindo uma apropriada oxigenação arterial (Clarke et al. 2014, Haskins 2015). Já a $PaCO_2$ em animais anestesiados com isoflurano normalmente excede os valores considerados normais em pacientes conscientes ($35-45$ mmHg), chegando, em roedores como cobaias e ratos, a 50 mmHg (Fuentes et al. 2004, Poleze et al. 2014). No entanto, as pacas deste experimento alcançaram valores de $83,8 \pm 39,9$ mmHg, indicando hipercapnia severa.

Esta hipercapnia ocasiona desequilíbrio ácido-base, conduzindo à acidose respiratória ($pH\ 7,232 \pm 0,11$) e à elevação do HCO_3 ($30,6 \pm 4,3$ mmol L^{-1}), BE ($1,5 \pm 3,2$ mmol L^{-1}) e depleção do AGap ($14,5 \pm 2,4$ mmol L^{-1}), na tentativa de compensar a alteração primária e retornar os valores de pH à normalidade. Embora os valores normais do pH, HCO_3 , BE e AGap,

no sangue arterial em *Cuniculus paca* não estejam definidos, considera-se que o pH nos mamíferos oscila entre 7,35 e 7,45 (Haskins 2015). Fuentes et al. (2004) identificaram esta mesma alteração em ratos anestesiados com isofluorano via máscara facial e submetidos ao capnopneumoperitônio com CO₂ para a realização de procedimentos laparoscópicos. Estes mesmos autores avaliaram um método de intubação orotraqueal vídeo assistido para ventilar mecanicamente estes animais e obtiveram sucesso ao evitar a acidose hiperclorêmica. As alterações encontradas durante o procedimento anestésico-cirúrgico indicam a intubação e ventilação controlada destes animais para prevenir a hipoventilação e consequentes alterações no equilíbrio ácido-base. Desta forma, estudos devem ser realizados para o desenvolvimento de métodos que permitam realizar estas manobras de forma prática e segura em *Cuniculus paca*.

É importante ressaltar que todos os animais receberam tratamento analgésico multimodal, sendo preventivo nos grupos TRA e MET, e pós-operatório no grupo CON. O tratamento opióide permitiu diminuir a concentração necessária de isofluorano para a manutenção anestésica cirúrgica nas *Cuniculus paca*. Este efeito se correlaciona com os resultados de estudos experimentais que demonstram redução na concentração alveolar mínima (CAM) do isofluorano com a administração de metadona e tramadol em diferentes espécies (Wolff et al. 1999, Egger et al. 2009, Credie et al. 2010, Escobar et al. 2016), sendo atribuído por alguns destes autores à ação dos fármacos sobre os receptores opióides.

Em teoria, o efeito poupador de isofluorano que estes opióides produzem resulta em menor grau de depressão cardiorrespiratória (Dyson, 2008). Não obstante, a redução no requerimento anestésico evidenciada não se correlaciona com um concomitantemente estímulo do sistema cardiorrespiratório. A administração de metadona e tramadol resultou em menor FC e maior PE'CO₂ no período operatório e menores concentrações de AGap no período pós-operatório. Depressão da função cardiovascular (Egger et al. 2009) e ventilatória (Teppema et al. 2003) foram descritas como efeitos adversos do agonismo opióide do tramadol em coelhos e gatos, respectivamente. Desta forma, parte dos efeitos evidenciados nas pacas tratadas com tramadol podem ser explicados.

No caso particular da metadona, evidenciou-se menor FC, SpO₂ e maior PAM durante o período operatório, maior PE'CO₂ principalmente no final do período anestésico e aumento da PaCO₂ e HCO₃ no período pós-operatório. Estas alterações na função cardiorrespiratória e no equilíbrio ácido-base têm sido descritas em espécies domésticas sob anestesia geral, tratadas com metadona (Credie et al. 2010, Ferreira et al. 2011, Garofalo et al. 2012, Escobar et al.

2016). A diminuição na FC e o aumento na PAM resultantes da aplicação da metadona têm sido atribuídas ao aumento no tônus vagal e incremento na concentração sanguínea de vasopressina que este fármaco induz em cães (Hellebrekers et al, 1987), porém Garofalo et al. (2012) discordam deste mecanismo, pois o bloqueio da ação da vasopressina não conseguiu reverter o aumento na resistência vascular periférica produzido pela metadona; estes efeitos observados também podem atribuir-se à diminuição na concentração do isofluorano causada pelo fármaco, como foi proposto em galinhas (Escobar et al. 2016).

A hipoventilação, hipercapnia, acidose respiratória e alterações nos sistemas compensatórios são efeitos adversos dos opióides doses dependentes, exacerbados com o uso concomitante de anestésicos e diretamente ligados aos receptores μ_2 , que interferem na função responsiva ao dióxido de carbono pelos centros respiratórios encefálicos (Lamont & Mathews 2007). Outros estudos atribuíram a acidose resultante da aplicação de metadona à hipoperfusão periférica e consequente acúmulo metabólico de ácidos (Hellebrekers et al. 1987, Credie et al., 2010), não obstante, a alteração ácida nas pacas estudadas correlaciona-se ao acúmulo de CO_2 em função do tempo anestésico-cirúrgico e da propensão destes pacientes a apresentarem apneia que estes mesmos autores descreveram.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Primeiro, o limitado tamanho amostral. Segundo, os efeitos da anestesia geral não são separados dos efeitos do procedimento laparoscópico. Terceiro, foram realizadas análises hemogasométricas apenas durante a contenção química e no período anestésico-cirúrgico, não permitindo a análise separada dos efeitos. Quarto, não foi possível a intubação orotraqueal dos animais e, desta forma, os valores de PE'ISO e PE'CO_2 podem ser menos fidedignos e a ventilação assistida não foi instaurada em animais com hipercapnia. Por último, a avaliação da dor pós-operatória foi empírica, uma vez que não existem estudos que validem a VAS nesta espécie, assim como também não foram encontrados descritores clínicos de desconforto doloroso.

O estudo do efeito analgésico pós-operatório resultou em menor score durante as primeiras seis horas nos animais tratados com metadona. Este resultado é pouco significativo e, devido ao limitado tamanho amostral, o número de resgates analgésicos não apresenta uma diferença significativa. Aparentemente a metadona parece prover uma melhor analgesia pós-operatória como já foi descrito em cães e este fato pode ser atribuído ao mecanismo de ação deste fármaco (Cardozo et al. 2014), porém, com estes resultados, o tramadol tanto aplicado

preventivamente como no período pós-operatório pode ser considerado um analgésico adequado.

Em conclusão, o protocolo de contenção química mediante a associação de midazolam e cetamina em pacas demonstrou ser adequado e seguro para esta espécie, pois uma única injeção IM permitiu efetuar rapidamente procedimentos minimamente traumáticos sem efeitos adversos sobre a função cardiorrespiratória, fazendo deste protocolo prático e aplicável à rotina. Já a anestesia geral com isoflurano promove discretas alterações nos parâmetros cardiorrespiratórios, mas, quando somada à ação do posicionamento em Trendelemburg e capnopneumoperitônio, necessários para a realização do procedimento laparoscópico, conduz à elevação importante da PAM, redução da FC, hipercapnia, acidose respiratória e ativação dos mecanismos compensatórios do equilíbrio acido-base. Todavia, a administração preventiva de opióides, principalmente da metadona, embora permita reduzir os requerimentos anestésicos parece piorar estes efeitos adversos, com limitadas vantagens sobre a dor pós-operatória. Na prática clínica este protocolo de contenção e anestesia geral pode ser utilizado para procedimentos laparoscópicos em pacas, com controle assistido da ventilação, porém a administração preventiva de metadona não é recomendada e estudos mais profundos deverão ser feitos com animais ventilados a pressão positiva.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) programa PEC-PG e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de estudos e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro da pesquisa. Ao Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" FCAV - Unesp, Jaboticabal, pela infraestrutura. Ao Departamento de Morfologia Animal pelos animais usados no experimento. E a: Marina Brito, Leandro Nassar Coutinho, Luciana Cristina Padilha Nakaghi, Ricardo Perecin Nociti, Mariana Garcia Kako Rodriguez, Renata Sitta Gomes Mariano, e Roberta Martins Crivelaro, pela colaboração na colheita de dados.

Referências

- Abass M, Mosbah E, Rizk A, Karrouf G, Zaghloul A. (2014) Synergistic efficacy of tramadol and meloxicam on alleviation of pain and selected immunological variables after sciatic nerve ligation in rats. *Int J Vet Sci Med* 2, 14-20.
- Barros FFPC, Teixeira PPM, Uscategui RAR, et al. (2016) Laparoscopic ovum pick-up in spotted paca (*Cuniculus paca*). *Arq Bras Med Vet Zootec* 68, 858-864.
- Berllago HG, Cerqueira R. (1994) Reproduction and growth of the opossum *Monodelphis domestica* (Mammalia: Didelphida) in Northeastern Brazil. *J Zool* 232, 551-563.
- Blake DW, Way D, Trigg, L, et al. (1991) Cardiovascular effects of volatile anesthesia in rabbits: influence of chronic heart failure and enalaprilat treatment. *Anesth Analg* 73, 441-448.
- Cardozo LB, Cotes LC, Kahvegian MAP, Rizzo MFCI, Otsuki DA, Ferringo CRA, Fantoni DT. (2014). Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. *BMC Veterinary Research* doi: 10.1186/s12917-014-0194-7, 2014
- Clarke KW, Hall LW, Trim CM. (2014) *Veterinary Anaesthesia* (11th edn), Elsevier, London, UK, p. 694.
- Credie RG, Teixeira Neto FJ, Ferreira TH et al. (2010) Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 37, 240-249.
- Dupras J, Vachon P, Cuvelliez S, et al. (2001) Anesthesia of the New Zealand rabbit using the combination of tiletamine-zolazepam and ketamine-midazolam with or without xylazine. *Can Vet J* 42, 455-460.
- Dyson DH (2008) Perioperative Pain Management in Veterinary Patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38, 1309-1327.
- Egger CM, Souza MJ, Greenacre CB et al. (2009) Effect of intravenous administration of tramadol hydrochloride on the minimum alveolar concentration of isoflurane in rabbits. *Am J Vet Res* 70, 945-948.
- Escobar A, da Rocha RW, Pypendop BH, et al. (2016). Effects of Methadone on the Minimum Anesthetic Concentration of Isoflurane, and Its Effects on Heart Rate, Blood Pressure and Ventilation during Isoflurane Anesthesia in Hens (*Gallus gallus domesticus*). *PLoS ONE* 11, e0152546.

- 551 Estrada GCA, Estrada CGE, Pompa A. (2011) Indicadores morfo-fisiológicos de la especie
552 *Agouti paca* en cautiverio. Momentos de Ciencia 8, 102-105.
- 553 Farver TB, Ilkiw JE, Imai A, et al. (1999) Assessment of isoflurane-induced anesthesia in ferrets
554 and rats. Am J Vet Res 60, 1577-1583.
- 555 Ferreira TH, Rezende ML, Mama KR et al. (2011) Plasma concentrations and behavioral,
556 antinociceptive, and physiologic effects of methadone after intravenous and oral
557 transmucosal administration in cats. Am J Vet Res 72, 764-771.
- 558 Fuentes JM, Hanly EJ, Bachman SL, et al. (2004) Videoendoscopic endotracheal intubation in
559 the rat: a comprehensive rodent model of laparoscopic surgery. J Surg Res 122, 240-248.
- 560 Gaertner DJ, Hallman TM, Hankenson FC, Batchelder MA. (2008) Anesthesia and Analgesia
561 for Laboratory Rodents. In: Anesthesia and analgesia in laboratory animals (2nd edn). Fish
562 RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (eds). Elsevier, St. Lois, Missouri, pp. 239-297.
- 563 Garofalo NA, Teixeira Neto FJ, Pereira CD, et al. (2012) Cardiorespiratory and neuroendocrine
564 changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs. Vet J
565 194, 398-404.
- 566 Grimm KA, Lamont LA. (2007) Clinical Pharmacology. In: Zoo animal and wildlife
567 immobilization and anesthesia (1st edn). West G, Heard D, Caulket, N (eds). Blackwell
568 Publishing, Ames, Iowa, pp. 3-36.
- 569 Haskins SC. (2015) Monitoring anesthetized patients. In: Lumb & Jones Veterinary Anesthesia
570 and Analgesia (5th edn). Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA
571 (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa, pp.86-113.
- 572 Hayden P, Cowman S. (2011) Anaesthesia for laparoscopic surgery. Continuing Education in
573 Anesthesia critical care & pain, Oxford University Press, Oxford, UK, pp. 177-180.
- 574 Heard DJ. (2003) Anesthesia, Analgesia, and Sedation of Small Mammals. In: Ferrets, Rabbits
575 and Rodents Clinical Medicine and Surgery (2nd edn). Carpenter JW, Quesenberry KE (eds).
576 Saunders, St. Louis, Missouri, pp. 356-368.
- 577 Hellebrekers LJ, Mol JA, Van den Brom WE, et al. (1987) Effect of methadone on plasma
578 arginine vasopressin level and urine production in conscious dogs. Eur J Pharmacol 136,
579 279-286.
- 580 Henke J, Baumgartner C, Röltgen I, at al. (2004) Anaesthesia with
581 midazolam/medetomidine/fentanyl in chinchillas (*Chinchilla lanigera*) compared to

- 582 anaesthesia with xylazine/ketamine and medetomidine/ketamine. J Vet Med A Physiol
583 Pathol Clin Med 51, 259-264.
- 584 Henke J, Reinert J, Preissel AK, et al. (2006) Partially antagonisable anaesthesia of the small
585 hedgehog tenrec (*Echinops telfairi*) with medetomidine, midazolam and ketamine. J Exp
586 Anim Sci 43, 255-26.
- 587 Hernandez SM. (2014) Chemical immobilization of wild animals. In: Veterinary Anaesthesia
588 (11th edn). Clarke KW, Hall LW, Trim CM (eds). Elsevier, London, UK, pp. 570-584.
- 589 Howard JG. (1999) Assisted reproductive techniques in nondomestic carnívores. In: Zoo and
590 wild animal medicine (4th edn). Fowler ME, Miller RE (eds). Saunders, Philadelphia,
591 Pensilvânia, pp. 449-457.
- 592 IBAMA. (2013) Instituto Nacional do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
593 <http://www.ibama.org.br>.
- 594 Johnston MS. (2005) Clinical approaches to analgesia in Ferrets and Rabbits. Semin Avian Exot
595 Pet 14, 229-235.
- 596 Lamont LA, Mathews KA (2007) Opioids, Nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesic
597 ajuvants. In: Lumb & Jones' Veterinary Anaesthesia and Analgesia (4th edn). Tranquilli WJ,
598 Thurmon JC, Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, Oxford, UK, pp. 241-272.
- 599 Marano G, Grigioni M, Tiburzi F, et al. (1996) Effects of Isoflurane on Cardiovascular System
600 and Sympathovagal Balance in New Zealand White Rabbits. J Cardiovasc Pharmacol 28,
601 513-518.
- 602 Marshall BE. (1981) Isoflurane: A review. Anesthesiology, 55, 559-576.
- 603 Muir WW, Mason D. (1996) Cardiovascular System. In: Lumb & Jones' veterinary anesthesia
604 (3rd edn). Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds) Lea & Feabiger, Philadelphia,
605 Pensilvânia, pp. 62-114.
- 606 Myers D. (2005) Tramadol. Semin Avian Exot Pet 14, 284-287.
- 607 O'leary EK, Hubbard W, Tormey AJ, et al. (1996) Laproscopic cholecystectomy:
608 haemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitonium and changes in
609 position. British J Anaesth 76, 640-644.
- 610 Oliveira FS, Toniollo GH, Machado MR, et al. (2003) Hemi-ovariossalpingohisterectomia em
611 pacas prenhes e posterior ocorrência de prenhez (*Agouti paca*, Linnaeus, 1766). Cienc Rural
612 33, 547-551.

- 613 Pachaly JR, Werner PR. (1998) Restraint of the paca (*Agouti paca*) with ketamine
614 hydrochloride, acetylpromazine maleate, and atropine sulfate. J Zoo Wildl Med 29, 303-
615 306.
- 616 Pessoa CA. (2006) Rodentia – Roedores de Companhia (*Hamster*, Gerbil, Cobaia, Chinchila,
617 Rato). In: Tratado de Animais Selvagens – Medicina Veterinária (1st edn) Cubas ZS, Silva
618 JCR, Catão-Dias JL (eds). Roca, São Paulo, Brazil, pp. 432-474.
- 619 Poleze E, Brunson D, Giovanelli DF, et al. (2014) Efficacy and safety of medetomidine HCl in
620 the guinea pig (*Cavia porcellus*) using an allometric scaling dosage technique. Arq Ciênc
621 Vet Zool UNIPAR 17, 81-89.
- 622 Queirolo D, Vieira E, Emmons L, et al. (2008) *Cuniculus paca*, 2008 In: 2008 IUCN Red List
623 of Threatened Species. Versão 2011.2.
624 <http://www.iucnredlist.org/apps/redlist/details/699/0>.
- 625 Rademaker BM, Bannenberg JJ, Kalkman CJ, et al. (1995) Effects of pneumoperitoneum with
626 helium on hemodynamics and oxygen transport: a comparison with carbon dioxide. J
627 Laparoendosc Surg 5, 15-20.
- 628 Redford KH. (1997) A floresta vazia. In: Manejo e conservação de vida silvestre no Brasil (1st
629 edn). Valladares-Padua C, Bodmer R (eds). MCT-CNPq Sociedade Civil Mamirauá, Tefé,
630 Brazil, pp. 1-22.
- 631 Sainsbury AW. (2003) Rodentia (Rodents). In: Zoo and wild animal medicine (5th edn). Fowler
632 ME, Miller RE, Saunders, Philadelphia, Pensilvânia, pp. 420-442.
- 633 Sharma KC, Brandstetter RD, Brensilver JM. (1996) Cardiopulmonary physiology and
634 pathophysiology as a consequence of laparoscopic surgery. Chest 110, 810-815.
- 635 Souza MJ, Cox S K. (2011) Tramadol Use in Zoologic Medicine. Vet Clin North Am Exotic
636 Anim Pract 14, 117-130.
- 637 Szabuniewicz M., Hightower D. & Kyzar J.R. (1971) The Electrocardiogram,
638 Vectorcardiogram and Spatiocardiogram in the Rabbit. Can J comp Med 35, 107-114.
- 639 Teppema LJ, Nieuwenhuijs D, Olievier CN, et al. (2003) Respiratory depression by tramadol
640 in the cat : involvement of opioid receptors. Anesthesiology 98, 420-427.
- 641 Vilani RGO, Belertini STI, Lugarini C. (2004) Associação de midazolam ao cloridrato de
642 cetamina e cloridrato de xilazina para contenção farmacológica de pacas (*Agouti paca*).
643 Braz J vet Res Anim Sci 41 supl.

- 644 Wamberg S, Svendsen P, Johansen B. (1996) Acid-base status and cardiovascular function in
645 mink (*Mustela vison*) anaesthetized with ketamine/midazolam. Lab Anim 30, 55-66.
- 646 Wolff MH, Leather HA, Wouters PF (1999) Effects of tramadol on minimal alveolar
647 concentration (MAC) of isoflurane in rats. Br J Anaesth 83, 780-783.
- 648 Yarto-Jaramillo E. (2012) Rodentia. In: Fowler's Zoo and Wild Animal Medicine (8th edn).
649 Miller RE, Fowler M (eds). Elsevier, St. Louis, Missouri, pp. 384-422.

4. CAPÍTULO 4 – PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS EM PACAS (*Cuniculus paca*) SOB CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA E ANESTESIA GERAL

Ricardo A R Uscategui^{1*}, Vívian T. Almeida², Felipe F. P. C. Barros³, Aline E. Kawanami², Victor J C Santos², Nathan R N Cruz², Marcus A.R. Feliciano⁴, Wilter R R Vicente⁵.

¹Estudante do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Univ. Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n, 14884-900, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

²Estudante do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Univ. Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n, 14884-900, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

³Professor do programa de Medicina Veterinária, Universidade de Franca – UNIFRAN, Hospital Veterinário. Av. Armando Salles Oliveira, 201, 14404-600, Franca, SP.

⁴Pesquisador do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal, Univ. Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n, 14884-900, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

⁵Professor do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal, Univ. Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n, 14884-900, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

*Autor para correspondência: Tel. +55 11 986545354, ramirezuscategui@hotmail.com

Resumo

Com o objetivo de avaliar os efeitos da contenção farmacológica, anestésica geral e tratamento opióide sobre os componentes hematológicos de rotina em pacas adultas, hígdas, de cativeiro, oito fêmeas foram submetidas a três aspirações foliculares laparoscópicas a cada 15 dias administrando-se por via intramuscular a associação de cetamina e midazolam para contenção farmacológica. Posteriormente os animais foram induzidos e mantidos em anestesia com isoflurano e metadona (0,5 mg/kg), tramadol (5 mg/kg) ou placebo, administrados aleatoriamente. Após a contenção farmacológica e na etapa final do procedimento laparoscópico, amostras de sangue arterial e venosa foram colhidas para análise dos constituintes celulares sanguíneos e das concentrações de proteínas plasmáticas (PPT), creatinina, alanina aminotransferase, sódio, potássio, cloreto e cálcio ionizado. Na anestesia geral foram observadas menores concentrações de hemoglobina, linfócitos, PPT ($p = 0,029$; $0,022$ e $<0,001$) e maiores níveis de potássio ($p = 0,034$). Em conclusão, a contenção farmacológica ocasiona diminuição discreta dos constituintes celulares sanguíneos, enquanto a manutenção anestésica e o tratamento opióide resultam numa significativa depleção dos parâmetros eritrocitários, contagem de linfócitos e concentração de PPT ao mesmo tempo que incrementam os níveis de potássio sanguíneo. Nenhuma alteração nos parâmetros estudados parece permanecer no tempo. Na prática clínica os valores resultantes das avaliações hematológicas encontrados podem servir como referência na espécie *Cuniculus paca* e as alterações resultantes do procedimento anestésico devem ser contempladas para a avaliação e o cuidado dos pacientes nestas condições.

Palavras chave: roedores, midazolam, cetamina, isoflurano, tramadol, metadona

Introdução

Cuniculus paca, antigamente denominada *Agouti paca*, é o segundo maior roedor da América do Sul. Encontra-se naturalmente desde o nordeste do México até o Paraguai e do norte da Argentina até o sudeste do Brasil, podendo ser encontrada também na Argélia e em Cuba (Sainsbury 2003; Lange and Schmidt 2006; Queirolo et al. 2008). As pacas não são animais ameaçados de extinção, de acordo com a “International Union for Conservation of Nature”, porém, a destruição do seu habitat e a caça indiscriminada ameaçam a sua manutenção populacional em vida livre e, por este motivo, não ocorrem mais em alguns pontos da sua distribuição (Queirolo et al. 2008).

No intuito de preservar a espécie e desenvolver a criação comercial, as unidades de pesquisa, conservação e produção tem incentivado a realização de estudos para obtenção de dados biológicos, principalmente no que se refere às características reprodutivas, clínicas, indicadores de saúde e de nutrição (Redford 1997 Lourenço et al. 2008). Neste contexto, a avaliação dos componentes celulares e bioquímicos sanguíneos são ferramentas singulares na medicina veterinária e alguns valores normais já foram descritos para *Cuniculus paca*, em estudos publicados na literatura local (Nogueira 1997, Estrada et al. 2011, Stradiotti et al. 2015) e citados como referência em um renomeado livro de biologia, medicina e cirurgia de animais selvagens da América do Sul (Pachaly et al., 2001).

Considerando que, em função das características comportamentais de defesa e grande susceptibilidade ao estresse que esta espécie apresenta, protocolos de contenção farmacológica e anestesia geral são necessários para a realização da maioria dos procedimentos clínicos e cirúrgicos (Pachaly et al. 2014). É importante conhecer se estes procedimentos podem acarretar alterações nos componentes sanguíneos como já foi descrito em outras espécies (Marini et al. 1997; Delogu et al. 2004; Jezek et al. 2006; Kiliç, 2008), comprometendo a homeostase e fisiologia orgânica. Porém, na literatura estudos que respondam este questionamento não foram encontrados e por este motivo objetivou-se avaliar os efeitos sobre os componentes hematológicos da associação de cetamina e midazolam para a contenção química, isofluorano para a manutenção anestésica e tramadol ou metadona para o controle da dor pós-operatória em pacas híidas de cativeiro submetidas à aspiração folicular laparoscópica (LOPU).

Material e métodos

Aspectos éticos

Todo o procedimento experimental foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FCAV-UNESP), Jaboticabal, São Paulo, Brasil. Processo nº 027420/11.

Animais

Foram selecionadas oito fêmeas adultas (acima de sete meses de idade), consideradas híidas após revisão dos registros de sanidade do criatório, inspeção geral, do comportamento, e pesagem. Estes animais pertenciam ao Setor de Animais Silvestres do Departamento de Zootecnia da FCAV-Unesp, registrado junto ao Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis – IBAMA, como criatório de espécimes da fauna brasileira para fins científicos, Cadastro nº 482508. Os animais foram mantidos em recintos especiais para seus hábitos e identificados mediante microchip inserido no tecido subcutâneo da região da escapula. Estes animais já estavam adaptados ao cativeiro e recebiam alimentação (ração

própria para roedores, frutas e vegetais) e água *ad libitum*. Cada animal foi submetido ao protocolo experimental em três ocasiões diferentes com um intervalo de 15 dias (*wash-out*) recebendo aleatoriamente um dos tratamentos analgésicos intraoperatórios, tramadol (TRA), metadona (MET) ou controle (CON).

Protocolo experimental

Este protocolo foi baseado em um estudo clínico experimental prospectivo, randomizado *cross-over*. Os animais não foram submetidos ao jejum alimentar e hídrico. Inicialmente, foram capturados e contidos fisicamente, com auxílio de puçá adequado ao tamanho desta espécie, na unidade de cativeiro. Imediatamente, foi administrada a associação de 0,5 mg/kg de midazolam¹ e 25 mg/kg de cloridrato de cetamina² por via intramuscular (IM). Uma vez perdida a reação postural de endireitamento e a resposta motora à manipulação os animais foram transferidos a caixas de transporte e trasladados ao centro de pesquisa, onde foram posicionadas em decúbito dorsal sobre uma maca cirúrgica, coberta com tecido absorvente e isolante térmico, para prevenir umidade e hipotermia. Neste momento realizou-se tricotomia e assepsia com álcool e gaze estéril para a inserção de dois cateteres 22-G, um na artéria “metatársica dorsal” localizada na face cranial do membro pélvico à altura do tarso; e o outro na veia “cefálica”, na face cranial do membro torácico.

Foi realizada colheita de sangue venoso e arterial. O sangue venoso foi armazenado (0,5 mL) em tubo com EDTA³ para avaliação da concentração dos componentes celulares sanguíneos⁴, eritrócitos (RBC 10⁶/μL), hemoglobina (HGB g/dL), hematócrito (HCT %), volume corpuscular médio (VCM fL), hemoglobina corpuscular média (HCM pg), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM %), leucócitos (WBC 10³/μL), neutrófilos segmentados (NS 10³/μL e %), linfócitos (LYMP 10³/μL e %), monócitos (MON 10³/μL e %), eosinófilos (EOS 10³/μL e %), basófilos (BAS 10³/μL e %) e bastonetes (NB 10³/μL e %), sendo a contagem diferencial leucocitária confirmada pela observação microscópica de esfregaços sanguíneos corados com mistura de metanol, May-Grunwald e Giemsa. Outra amostra de sangue venoso (0,5ml), foi armazenada em tubo seco⁵ e destinada à análise dos componentes bioquímicos séricos⁶ creatinina (CREAT mg/dL), proteína plasmática total (PPT em mg/dL) e alanina amino-transferase (ALT em U/L). A amostra de sangue arterial⁷ (1 mL), foi utilizada para a mensuração imediata da concentração sanguínea⁸ em mmol/L, do sódio (Na⁺), cloreto (Cl⁻), cálcio ionizado (iCa⁺⁺) e da osmolaridade (Osm). As variáveis avaliadas neste momento foram consideradas como resultado da contenção farmacológica (CF)

Após a colheita sanguínea, foi acoplado ao cateter venoso, um equipo para infusão da solução de ringer com lactato, na taxa de 10 mL/kg/h. Equipamentos para a motorização constante dos parâmetros cardiorrespiratórios foram adaptados ao paciente. Enquanto a indução e manutenção da anestesia geral foram realizadas mediante a inalação de isoflurano⁹ diluído em 0,2 L/kg/min de oxigênio, via máscara facial, em um circuito com reinalação parcial

¹ Dormonid™, Roche, Brasil

² Ketalar™, Pfizer, Brasil

³ VACUTUBE™ Micro EDTA, Biocon Diagnósticos, Brasil

⁴ ABC vet counter™, Horiba, UK

⁵ VACUTUBE™ Micro Seco, Biocon Diagnósticos, Brasil

⁶ Analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-2000 IL™, Bioplus, Brasil

⁷ Linha BD A-Line™, BD, Brasil

⁸ Hemogasômetro Omni-C™ Roche Diagnostics GmbH, Germany

⁹ Isoforine™, Laboratorio Cristália, Brasil

de gases, na concentração necessária para a manutenção do plano anestésico cirúrgico (rotação ventral do globo ocular, pressão arterial média > 60 mmHg, ausência de reflexos protetores e de sensibilidade profunda).

Uma vez alcançado o plano anestésico, os animais receberam 0,1 mL/kg por via IM de uma solução de NaCl 0,9%, contendo 0,5 mg/kg de cloridrato de metadona¹⁰ no grupo MET, 5 mg/kg de cloridrato de tramadol¹¹ no grupo TRA ou NaCl 0,9% como placebo no grupo CON, segundo sorteio realizado previamente e sem conhecimento por parte dos avaliadores do conteúdo da solução. Dez minutos depois foi iniciada a LOPU, como descrita por Barros et al. (2016).

Uma vez findada a aspiração folicular, foram colhidas amostras de sangue arterial e venoso novamente, para análise dos componentes sanguíneos como descrito anteriormente, sendo estas variáveis consideradas como resultado do procedimento anestésico-cirúrgico (AG). Após esta colheita os animais do grupo CON receberam por via intravenosa (IV) 5 mg/kg de cloridrato de tramadol. Cinco minutos depois, a vaporização de isoflurano foi suspensa e neste momento as pacas foram realocadas em decúbito lateral esquerdo mantendo-se a inalação de oxigênio por 5 minutos, tempo no qual todos os instrumentos de monitorização e cateteres eram retirados e administrava-se por via IM 20.000 UI/kg de penicilina-G (procaínica e benztínica), 2 mg/kg de sulfato de diidroestreptomicina¹² e 0,2 mg/kg de meloxicam¹³. Em seguida, foram transferidos para a sala de recuperação e acompanhados de forma permanente até a recuperação da capacidade autonoma de deambulação.

Após a recuperação, os animais foram levados para baias individuais dentro dos recintos próprios (para evitar a agressão por parte de seus parceiros), forradas com cama de feno, alimento e água *ad libitum*. Após 24 horas eram devolvidos à baia coletiva e tratados diariamente mediante a administração IM de 0,2 mg/kg de meloxicam por 3 dias, usando aplicador de injeções à distância. Durante 15 dias consecutivos realizou-se inspeção geral e do comportamento de cada um dos animais tratados para comprovar o estado de saúde e garantir sua recuperação satisfatória.

Análise estatística

Foi realizada com auxílio do software R (RTM Foundation for Statistical Computing, Áustria), testando-se a normalidade dos resíduos (teste de Shapiro-Wilk) e homocedasticidade das variâncias (teste de variância) de todos os parâmetros estudados. Os valores reais ou transformados das variáveis hematológicas, foram comparados entre os momentos de avaliação, tratamentos e períodos estudados pelo teste ANOVA em um delineamento casualizado em blocos (períodos) com medidas repetidas no tempo, e pós-teste de Tukey ($p < 0,05$).

Resultados

Mediante a cateterização da artéria “metatarsiana dorsal” e da veia “cefálica” foi possível a colheita sanguínea arterial e venosa, respectivamente, para as análises laboratoriais. Não foram observadas intercorrências anestésico-cirúrgicas e todos os animais se recuperaram de forma satisfatória.

¹⁰ MytedomTM, Cristalia Laboratories, Itapira, Brazil

¹¹ TramadonTM, Laboratorio Cristália, Brasil

¹² Penfort PPUTM, Ourofino, Brasil

¹³ Maxicam 0,2%TM, Ourofino, Brasil

Os valores médios do hemograma, PPT, CREAT, ALT, Na⁺, Cl⁻, iCa⁺⁺ e Osm, resultantes nas pacas sob CF e AG com diferentes tratamentos analgésicos (TRA, MET e CON), assim como o intervalo de confiança geral ao 95% estão dispostos na Tabela 1.

Na anestesia geral foram observadas menores concentrações de hemoglobina, linfócitos e proteínas plasmáticas totais ($p = 0,029$; $0,022$ e $<0,001$ respectivamente) do que na contenção farmacológica. Enquanto, o potássio sanguíneo foi maior ($p = 0,034$) nos animais anestesiados.

Tabela 1. Valores médios $\pm$ desvio padrão e intervalo de confiança dos componentes celulares e bioquímicos sanguíneos avaliados em fêmeas adultas de *Cuniculus paca* sob contenção farmacológica (CF) com cetamina/midazolam, anestesia geral (AG) com isoflurano e tratadas com metadona (MET), tramadol (TRA) ou placebo (CON) para a aspiração folicular laparoscópica.

Variáveis	IC 95%	CF	AG			P-valor Mto	P-valor Tto	P-valor Período
			CON	TRA	MET			
RBC (10 ⁶ /μL)	3,8 - 4,1	4,1±0,6	3,6±0,6	3,7±0,5	4,0±0,3	0,056	0,631	0,792
HGB (g/dL)	11,1 - 12,0	12,1±1,6	11,5±1,4	10,6±1,9	11,2±0,5	0,029*	0,417	0,838
HCT (%)	31,9 - 35,0	34,8±5,5	30,6±6,2	31,4±5,4	34,4±1,7	0,069	0,644	0,907
VCM (fL)	84,1 - 85,7	85,0±2,7	84,1±3,2	85,2±3,5	85,2±2,1	0,809	0,772	0,749
HCM (pg)	28,6 - 30,9	29,8±4,0	32,2±5,1	28,8±3,7	27,9±1,0	0,890	0,136	0,242
CHCM (%)	33,5 - 36,5	35,1±5,0	38,4±6,7	33,9±4,3	32,7±0,5	0,903	0,169	0,519
WBC (10 ³ /μL)	6,9 - 9,2	9,0±4,5	7,6±3,1	7,9±3,3	6,0±1,6	0,100	0,335	0,986
NS (10 ³ /μL)/ (%)	3,5 - 5,2	4,7±3,2	4,5±3,3	4,6±2,3	3,1±0,8	0,688	0,489	0,972
LINF (10 ³ /μL)/ (%)	48,1 - 56,8	49,9±15,1	54,3±18,5	58,9±16,8	51,9±5,6	0,022*	0,223	0,294
MON (10 ³ /μL)/ (%)	2,6 - 3,6	3,7±1,9	2,5±0,7	2,7±1,5	2,4±0,9	0,834	0,382	0,064
EOS (10 ³ /μL)/ (%)	36,1 - 44,0	42,7±13,7	38,3±17,0	33,9±14,2	40,1±6,3	0,289	0,118	0,586
BAS (10 ³ /μL)/ (%)	0,32 - 0,57	0,5±0,5	0,4±0,4	0,4±0,4	0,4±0,2	0,594	0,293	0,609
NB (10 ³ /μL)/ (%)	4,3 - 6,6	5,6±4,1	5,0±4,4	4,8±3,3	6,3±2,3	0,343	0,360	0,224
PLAQ (10 ³ /μL)	0,09 - 0,20	0,2±0,2	0,1±0,1	0,1±0,2	0,1±0,1	0,948	0,200	0,061
PPT (mg/dL)	1,2 - 2,5	2,0±2,2	1,9±1,6	2,1±2,9	1,5±1,4	<0,001*	0,334	0,053
ALT (UI/L)	0,01 - 0,04	0,03±0,05	0,04±0,05	0,03±0,05	0,01±0,02	0,455	0,425	0,346
Creat (mg/dL)	0,1 - 0,6	0,3±0,7	0,5±0,5	0,4±0,7	0,3±0,5	0,285	0,641	0,527
Na ⁺ (mmol/L)	0,0 - 0,01	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,01±0,0	0,902	0,708	0,071
K ⁺ (mmol/L)	0,0 - 0,06	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,02±0,03	0,034*	0,215	0,687
iCa ⁺⁺ (mmol/L)	0,8 - 1,0	0,9±0,3	0,7±0,3	1,0±0,2	0,9±0,3	0,201	0,453	0,112
Cl ⁻ (mmol/L)	101 - 107	103±5	108±13	104±6	104±3	0,244	0,279	0,817
Osm (mmol/L)	284 - 289	287±7	286±3	285±8	289±8	0,974	0,706	0,078

Eritrócitos (RBC), hemoglobina (HGB), hematócrito (HCT), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), leucócitos (WBC), neutrófilos sementados (NS), linfócitos (LINF), monócitos (MON), eosinófilos (EOS), basófilos (BAS), bastonetes (NB), creatinina (CREAT) e alanina amino-transferase séricas (ALT), proteína plasmática total (PPT) sódio (Na⁺), cloreto (Cl⁻), cálcio ionizado (iCa⁺⁺) e osmolaridade (Osm) sanguíneos.

Discussão

Os valores dos componentes celulares hematológicos (RBC, HGB, HCT e WBC) nas pacas contidas farmacologicamente com a associação de cetamina e midazolam foram

levemente inferiores aos reportados por Stradiotti et al. (2015) em fêmeas e Estrada et al. (2011) em ambos os sexos, conscientes e contidos fisicamente. A cetamina e suas associações ocasionam a redução da maioria dos componentes celulares sanguíneos em espécies domésticas e selvagens (Kiliç, 2004, 2008, Ahmed et al. 2010, Khalaf et al. 2014) - fenômeno está atribuído às alterações do sistema nervoso simpático- podendo conduzir ao sequestro das células sanguíneas nos órgãos hematopoiéticos ou ao deslocamento do fluido extravascular para o espaço intravascular na tentativa de regular o débito cardíaco (Kiliç 2008). Acredita-se que o sequestro dos componentes celulares seja a explicação mais plausível para a depleção nos valores obtidos nas pacas sob contenção, uma vez que a associação de cetamina e midazolam não reduz o débito cardíaco neste tipo de animais (Heard 2003).

Todavia, estas variáveis hematológicas foram consideravelmente menores comparadas às relatadas por Nogueira (1997) e citadas por Pachaly et al. (2001) em fêmeas sob neuroplepsia com acepromazina. Esta discrepância parece não ter uma explicação plausível, uma vez que estudos em corças, cães e cavalos (Marroum et al. 1994, Montané et al. 2003, O'Brien et al. 2004) mostraram que a aplicação de acepromazina resulta em decremento das contagens celulares no sangue, podendo ser inerente à cada espécie. O estresse envolvido na colheita sanguínea pode ser uma explicação válida para este fenômeno visto que os valores absolutos da contagem linfocitária nos animais estudados por Nogueira (1997) são maiores, aos observados neste experimento e aos relatados por Stradiotti et al. (2015), sendo esta alteração comum na contração esplênica em animais excitados (Thrall 2012).

Em relação à contagem diferencial dos leucócitos, os resultados apresentam uma distribuição similar aos estudos realizados nesta espécie (Nogueira 1997, Pachaly et al. 2001, Stradiotti et al. 2015). Porém os resultados de Estrada et al. (2011) não foram contemplados ao apresentar proporções que não acompanham a contagem total. O maior componente leucocitário corresponde aos linfócitos (40-60%) seguido pelos neutrófilos (30-50%), eosinófilos (3-4%) e outras células da linha branca (1-5%), lembrando a distribuição relatada em espécies de roedores neotropicais próximos da paca como a capivara, a cutia e a cutia preta (Arouca et al. 2000, Núñez et al. 2006, Ribeiro et al. 2008a). A concentração de trombócitos ou plaquetas não foi reportada nesta espécie, os valores encontrados neste experimento indicam como parâmetro de normalidade 306.000 – 376.000 células/ μ L, valores similares aos encontrados no porquinho da índia (Campbell 2012) e consideravelmente superiores aos das cutias (Ribeiro et al. 2008a).

A concentração plasmática de proteína foi similar à considerada normal em pacas (Estrada et al. 2011, Nogueira 1997). Já a concentração sérica de creatinina foi inferior à encontrada por Estrada et al. (2011) sendo o único relato encontrado na espécie e similar à das cutias (Pachaly et al. 2001). Os valores de ALT nas pacas não foram encontrados na literatura, não obstante são similares aos relatados nas cutias (Ribeiro et al. 2008a). A atividade sérica desta enzima pode ser importante na avaliação clínica deste tipo de roedores, pois em ratos e camundongos se correlaciona com lesões hepatocelulares e os valores são próximos aos encontrados neste estudo (Campbell 2012), porém a validação fisiopatológica desta enzima é necessária para determinar sua utilidade e estes valores só podem ser usados como referência em animais hígidos sob contenção química e anestesia geral. Cabe ressaltar que com exceção das proteínas plasmáticas totais, nenhum destes componentes bioquímicos sofreu alterações com relação aos estados de consciência, tratamentos ou períodos aqui testados.

O estudo dos componentes iônicos sanguíneos é importante uma vez que estes elementos são constituintes da maioria dos fluidos e tecidos orgânicos, além de participar de forma ativa nas funções celulares vitais. Considera-se que, a concentração sanguínea e as alterações destes eletrólitos são similares em todos os mamíferos terrestres (Campbell 2012).

Desta forma os valores resultantes de Na^+ , Cl^- e Ca^{++} são similares aos descritos na espécie (Nogueira1997) e em roedores neotropicais filogeneticamente próximos (Corredor-Matus and Rodríguez-Pulido 2010, Ribeiro et al. 2008a), salientando que neste caso foi mesurada a fração livre ionizada do cálcio que corresponde em condições normais a aproximadamente 50% do cálcio total e que não tinha sido relatada neste tipo de espécies. A concentração destes eletrólitos foi similar em todos os momentos, tratamentos e períodos avaliados. Já o potássio durante a anestesia geral foi significativamente maior do que na contenção farmacológica, porém, apresentou valores dentro das faixas consideradas para mamíferos (Heard 2007) e foi similar durante a contenção farmacológica aos valores relatados em capivaras conscientes (Corredor-Matus and Rodríguez-Pulido 2010). Cabe anotar aqui, que mesmo durante a anestesia geral no grupo tratado com metadona, no qual foram evidenciadas as maiores concentrações plasmática deste íon ($4,5 \pm 0,8$ mmol/L) os valores não alcançaram os níveis ($6,41 \pm 1,28$ mmol/L) reportados como normais em pacas por Pachaly et al. (2010). A acidose respiratória comumente evidenciada em roedores submetidos a procedimentos laparoscópicos sob anestesia geral (Fuentes et al. 2004) pode ser a causa mais provável da elevação do potássio sanguíneo nestes animais, uma vez, esta alteração conduz à movimentação do eletrólito do interior da célula para o fluido extracelular (Bohn 2012).

Após o procedimento anestésico cirúrgico, as concentrações de hemoglobina, linfócitos e PPT diminuíram em aproximadamente 8%. Este efeito tem sido relacionado com o isoflurano em roedores (Deckardt et al. 2007) e explicado por diversos mecanismos. O primeiro é o estresse oxidativo induzido por este fármaco (Delogu et al. 2004), que conduz a hemólise intravascular e linfopenia (Runzer et al. 2002). O segundo é o sequestro das células sanguíneas nos órgãos hematopoiéticos relatado em furões (Marini et al. 1997). E o terceiro a hemorragia ou hemodiluição que os procedimentos cirúrgicos, a administração de fluidos e a movimentação de água entre os compartimentos corporais podem causar (Kiliç 2008, Clarke et al. 2014). Acreditamos que o sequestro dos eritrócitos (Marini et al. 1997) e o estresse oxidativo sobre os linfócitos (Inada et al. 2004) podem explicar a depleção nas variáveis hematológicas observada nas pacas anestesiadas com isoflurano, já que na hemólise aguda provavelmente aumentariam os valores de HCM e CMHC (Thrall 2012) e no procedimento cirúrgico não foi constatada hemorragia. É importante ressaltar que estas alterações sanguíneas se revertem após o processo anestésico e são causadas aparentemente por desequilíbrios na função do sistema nervoso autônomo e imunitário (Marini et al. 1997, Inada et al. 2004) corroborando a normalização nos parâmetros hematológicos dos animais estudados após o período de descanso.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Primeiro, os efeitos da anestesia geral não são separados dos efeitos do procedimento laparoscópico. Segundo, os equipamentos utilizados para às análises hematológicas não são validados para a espécie e terceiro, alguns dos parâmetros avaliados como é o caso da atividade sérica da enzima ALT devem ser validados antes de tornar-se ferramentas para o diagnóstico clínico.

Em conclusão, a contenção farmacológica mediante a associação de cetamina e midazolam ocasiona uma diminuição discreta dos constituintes celulares sanguíneos, enquanto a manutenção anestésica com o isoflurano e o tratamento opióide ocasionam uma significativa depleção nos parâmetros eritrocitários, na contagem de linfócitos e na concentração de proteínas plasmáticas ao mesmo tempo que incrementam os níveis de potássio sanguíneo. Porém, nenhuma alteração nos parâmetros estudados parece permanecer no tempo. Na prática clínica os valores resultantes das avaliações hematológicas aqui consignados podem servir como referência na *Cuniculus paca* e as alterações resultantes do procedimento anestésico devem ser contempladas para a avaliação e o cuidado dos pacientes nestas condições.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) programa PEC-PG e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de estudos e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro da pesquisa. Ao Hospital Veterinário FCAV - Unesp, Jaboticabal, pela infraestrutura. Ao Departamento de Morfologia Animal pelos animais usados neste experimento. E a: Marina Brito, Leandro Nassar Coutinho, Luciana Cristina Padilha Nakaghi, Ricardo Perecin Nociti, Mariana Garcia Kako Rodriguez, Renata Sitta Gomes Mariano, and Roberta Martins Crivelaro, pela colaboração na colheita de dados.

Referências

- Ahmed AF, Al-Sobayil FA, Al-Rauji Y (2009) An evaluation of acepromazine/ketamine for immobilization of white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). Research Journal of Veterinary Sciences 2:1-9.
- Arouca ME, Miranda LB, Lopes RS, Takahira RK, Kohayagawa A, Ciarlini PC, Oba E (2000) Valores hematológicos de capivaras (*hydrochoerus hydrochaeris*) criadas em cativeiro no município de botucatu, SP. Ciência Rural Santa Maria 30:813-817.
- Bohn AA (2012) Laboratory Evaluation of Electrolytes. I In: Thrall MA, Weiser G, Allison RW, Campbell TW (ed) Veterinary hematology and clinical chemistry, 2nd edn. Wiley-Blackwell, Ames, pp 378-392.
- Campbell TW (2012) Chemical chemistry of mammals: Laboratory animals and a miscellaneous species. In: Thrall MA, Weiser G, Allison RW, Campbell TW (ed) Veterinary hematology and clinical chemistry, 2nd edn. Wiley-Blackwell, Ames, pp 571-581.
- Clarke KW, Hall LW, Trim CM (2014) Veterinary Anaesthesia, 11th edn. Elsevier, London.
- Corredor-Matus JR, Rodríguez-Pulido JA (2012) Estudio del perfil hemático y metabólico de chigüiros (*Hydrochaeris hydrochaeris*) (linnaeus, 1766) en confinamiento. Orinoquia 14:95-109.
- Deckardt K, Weber I, Kaspers U, Hellwig J, Tennekes H, van Ravenzwaay B (2007) The effects of inhalation anaesthetics on common clinical pathology parameters in laboratory rats. Food Chem Toxicol 45:1709-1718.
- Delogu G, Antonucci A, Moretti S, Marandola M, Tellan G, Signore M, Famularo G (2004) Oxidative stress and mitochondrial glutathione in human lymphocytes exposed to clinically relevant anesthetic drug concentrations. J Clin Anesth 16:189-94.
- Estrada GCA, Estrada CGE, Pompa A (2011) Indicadores morfo-fisiológicos de la especie *Agouti paca* en cautiverio. Momentos de Ciencia 8:102-105.
- Heard DJ (2003) Anesthesia, Analgesia, and Sedation of Small Mammals. In: Carpenter JW, Quesenberry KE (ed) Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery, 2nd edn. Saunders, St. Louis, pp 356-368.
- Heard DJ (2007) Rodents. In: West G, Heard D, Caulket, N (ed) Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia. Blackwell Publishing, Ames, pp 655-663.

- Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, Sakamoto S, Takahashi M, Kambara T, Shingu K (2004) Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia* 59:954-959.
- Khalaf FH, AL-Zuhairi AH, Al-Mutheffer EA (2014) Clinical and hematological effect of acepromazine, midazolam, ketamine as general anesthetic protocol in rabbits. *International Journal of Science and Nature* 5:328-331.
- Kiliç N (2004) Physiological and haematobiochemical changes in ketamine/diazepam anaesthesia in horse. *Indian Vet J* 81:396-398.
- Kiliç N (2008) Cardiopulmonary, biochemical, and haematological changes after detomidine-midazolam-ketamine anaesthesia in calves. *Bull Vet Inst Pulawy* 52:423-426.
- Lange RR, Schmidt EMS (2006) Rodentia – Roedores Silvestres (Capivara, Cutia, Paca, Ouriço). In: Cubas ZS, Silva JCR, Catão-Dias JL (ed) *Tratado de Animais Selvagens – Medicina Veterinária*. Roca, São Paulo, pp 475-491.
- Lourenço RFS, Dias RS, Gomes AP (2008) A criação de paca (*Agouti paca*) como alternativa de diversificação de produção e renda em Minas Gerais. In: XLVI Congresso da Sociedade Brasileira de Economia, Administração e Sociologia Rural. Rio Branco, pp 15.
- Marini RP, Callahan RJ, Jackson LR, Jyawook S, Esteves MI, Fox JG, Wilkinson RA, Strauss HW (1997) Distribution of technetium 99m-labeled red blood cells during isoflurane anesthesia in ferrets. *Am J Vet Res* 58:781-785.
- Marroum PJ, Webb AI, Aeschbacher G, Curry SH (1994) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acepromazine in horses. *Am J Vet Res* 55:1428-1433.
- Montané J, Marco I, López-Olvera J, Perpiñán D, Manteca X, Lavín S (2003) Effects of acepromazine on capture stress in roe deer (*Capreolus capreolus*). *J Wildl Dis* 39:375-86.
- Nogueira TMR (1997) Alguns parâmetros fisiológicos e reprodutivos da paca (*Agouti paca*, Linnaeus, 1766), em cativeiro. Dissertation, Universidade Estadual Paulista.
- Núñez P, Orozco O, Estrada G, Lizcano L (2006) Indicadores hematológicos y hemoquímicos de *Dasyprocta fuliginosa* (guara, guatín o ñeque) en cautiverio. *Rev Med Vet Zoot* 53:94-104.
- O'Brien RT, Waller KR, Osgood TL (2004) Sonographic features of drug-induced splenic congestion. *Vet Radiol Ultrasound* 45:225-227.
- Pachaly JR, Acco A, Lange RR, Nogueira TMR, Nogueira MF, Ciffoni EMG (2001) Order Rodentia (Rodents). In: Fowler ME, Cubas ZS (ed) *Biology, Medicine, and Surgery of South American Wild Animals*, Iowa State University Press, Ames, pp225-237.
- Pachaly JR, Werner PR (1998) Restraint of the paca (*Agouti paca*) with ketamine hydrochloride, acetylpromazine maleate, and atropine sulfate. *J Zoo Wildl Med* 29:303-306.
- Queirolo D, Vieira E, Emmons L, Samudio R (2008) *Cuniculus paca*. The IUCN Red List of Threatened Species 2008: e.T699A13068075.
<http://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T699A13068075.en>. Accessed 23 May 2016.
- Redford KH (1997) A floresta vazia. In: Valladares-Padua C, Bodmer R (ed) *Manejo e conservação de vida silvestre no Brasil*. MCT-CNPq Sociedade Civil Mamirauá, Tefé, pp 1-22.

Ribeiro EEA, Batista MCS, Carvalho MAM, Silva JAL (2008a). Hemograma e proteinograma de cutias (*Dasyprocta sp.*) hípidas, criadas em cativeiro: influência do sexo e da idade. Arq Bras Med Vet Zootec 60:1123-1127.

Ribeiro EEA, Batista MCS, Carvalho MAM, Silva JAL (2008b) Níveis iônicos e enzimáticos de cutias (*Dasyprocta sp.*) hípidas, criadas em cativeiro, influência do sexo e da idade. Arq Bras Med Vet Zootec 60:651-655.

Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, Chambers GK (2002) Tissue antioxidant capacity during anesthesia: propofol enhances *in vivo* red cell and tissue antioxidant capacity in a rat model. Anest Analg 94:89-93.

Sainsbury AW (2003) Rodentia (Rodents). In: Fowler ME, Miller RE (ed) Zoo and wild animal medicine, 5th edn. Saunders, Philadelphia, pp 420-442.

Stradiotti CGP, Lopes GL, Stradiotti Júnior D, Cósier AC, Rangel CC, Rodrigues TF, Almeida FM (2015) Estudo hematológico de pacas sob condições de cativeiro. Rev Bras Med Vet 37:227-232.

Thrall MA (2012a) Classification of and Diagnostic Approach to Polycythemia. In: Thrall MA, Weiser G, Allison RW, Campbell TW (ed) Veterinary hematology and clinical chemistry, 2nd edn. Wiley-Blackwell, Ames, pp 114-117.

Thrall MA (2012b) Classification of and Diagnostic Approach to Anemia. In: Thrall MA, Weiser G, Allison RW, Campbell TW (ed) Veterinary hematology and clinical chemistry, 2nd edn. Wiley-Blackwell, Ames, pp 74-80.