

Sharlenne Leite da Silva Monteiro

**EFEITOS DO ATIPAMEZOL E IOIMBINA NA RECUPERAÇÃO DA ANESTESIA
COM DEXMEDETOMIDINA E CETAMINA, EM PAPAGAIOS VERDADEIROS**
(Amazona aestiva)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", campus de Botucatu, para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária, na Área de Cirurgia Veterinária.

Orientador: Prof. Adjunto. **Antonio José de Araujo Aguiar**

BOTUCATU-SP

Fevereiro 2012

O presente trabalho foi escrito no “formato de publicação”, conforme portaria do diretor nº 39, de 7 de abril de 2005, que estabelece normas para elaboração de dissertações e teses no programa de pós-graduação em medicina veterinária da FMVZ – UNESP – Botucatu.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Adjunto. **Antonio José de Araujo Aguiar**
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária FMVZ - UNESP – Botucatu
Presidente e Orientador

Prof. Titular **Stelio Pacca Loureiro Luna**
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária FMVZ - UNESP – Botucatu
Membro

Prof. Adjunto **Valéria Nobre Leal de Sousa Oliva**
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal - FO - UNESP – Araçatuba
Membro

Data da defesa: 24/02/2012

Dedico a todos os animais silvestres que
perderam seu habitat ou mesmo suas vidas
por causa da ganância dos seres humanos

AGRADECIMENTOS

À Deus agradeço, primeiro por ter vencido mais essa etapa da minha vida e segundo por ter me proporcionado um pai, Valfredo Correa Monteiro, que é a razão do meu viver e uma mãe, Edjane Leite da Silva Monteiro, que é o amor da minha vida e como se não bastasse me deu irmãos, Aníbal e Rayra, que além dos laços de irmandade são meus melhores amigos. Obrigada meu Deus pela família que tenho.

À Antonio Matos Neto, que me incentivou a vir fazer o mestrado, me ajudou na elaboração desse estudo, pelo amor e principalmente pela paciência. Mesmo que a palavra “obrigada” signifique tanto, não expressará por inteiro o quanto seu gesto foi importante para mim. Te amo.

Nos momentos em que me sentia estressada ou preocupada surgia Safira Victória, minha “filhadrasta”, trazendo paz e alegria. Obrigada pelo carinho e companhia.

Aos meus sogros, Dona Tânia e Sr. Nestor por sempre torcem por mim.

Vir para Botucatu e deixar minhas filhotas, Agatha e Daphine, foi muito doloroso, mas pude contar com minhas primas, Ellen e Evelyn, que adotaram Daphine. Hoje ela leva felicidade para casa delas e com minha cunhada, Pureza, que adotou Agatha e cuida dela como se fosse uma filha. Agatha levou segurança e alegria para minha cunhada. Serei eternamente grata.

“Os amigos são irmãos que Deus nos permitiu escolher” dito isso, agradeço as minhas irmãs Naiana Sumaia e Ticiane Lorena que sempre estão comigo independente da distância.

Ao Prof. Adjunto Dr. Antonio José de Araujo Aguiar por me aceitar como sua orientada e dar-me a oportunidade de realizar Pós-Graduação na Unesp de Botucatu, por todos os conselhos, conhecimento transmitido, credibilidade, amizade e confiança.

Ao Prof. Ass. Dr. Carlos Roberto Teixeira que não poupou esforços para ajudar no experimento. Obrigada pelo carinho e, principalmente, pelo incentivo e compreensão.

Ao Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna sempre muito atencioso e solícito contribuindo para o meu aprimoramento profissional enviando sugestões e auxílios.

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

Aos residentes da área de Animais Silvestres, Marcelo, Guilherme, Bruna e Alícia, os quais compartilharam seus conhecimentos de forma altruísta, tendo em mente a sincera intenção de contribuir.

Minha vida em Botucatu se resume em antes de conhecer Daniela Campagnol e depois de conhecê-la. Foi a “Xi” que me situou na Unesp, me ensinou muitas coisas, me apresentou a Luíza Quintão, na qual tenho um enorme carinho, e a Lídia Matsubara, que é a minha amiga, parceira e até orientadora. Tenho muito que agradecer a essas três amigas queridas que me ajudaram dentro e fora da Unesp.

Gestos de carinho, atenção e delicadeza, tanto na forma de ser como em suas ações, fazem-nos perceber o quanto algumas pessoas são especiais na nossa vida. Meu muito obrigado aos meus amigos: Marilda Taffarel, Carlos Renato, Erika, Gui Schiess, Flávia Augusta, Fábio André, Lívia e Ademir.

Agradeço imensamente as minhas amigas e colegas Jú, Silvia, Nádia, Carlize, Anna Cláudia, Karla, Rose e Lila.

Não poderia esquecer dos meus filhotes: Tiffany, Yuke e Vagabundo Jr que são a minha inspiração.

“O que fazemos em vida ecoa na eternidade”

Gladiador

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURA 1 -** Fórmula estrutural da dexmedetomidina.
- FIGURA 2 -** Fórmula estrutural do atipamezol.
- FIGURA 2 -** Fórmula estrutural da ioimbina.
- FIGURA 3 -** Recinto individual onde as aves foram alojadas durante o experimento.
- FIGURA 4 -** Contenção física com auxílio de luvas couro.
- FIGURA 5 -** Aplicação no músculo peitoral profundo.
- FIGURAS 6 e 7 -** Posicionamento do sensor do Doppler sobre artéria safena e aferição da pressão arterial sistólica.
- FIGURAS 8 e 9 -** Aplicação do antagonista α_2 -adrenérgico pela via intravenosa na veia ulnar esquerda.
- FIGURA 10 -** Gaiola sextavada própria para papagaios
- FIGURA 11 -** Representação gráfica das médias \pm desvios-padrão do período de latência (minutos) após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - IM) associado a cetamina (30 mg/kg - IM), em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).
- FIGURA 12 -** Representação gráfica das médias \pm desvios-padrão da frequência cardíaca (batimentos/minuto) após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - IM) associado a cetamina (30 mg/kg - IM), em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).
- FIGURA 13 -** Representação gráfica das médias \pm desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - IM) associado a cetamina (30 mg/kg - IM), em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).
- FIGURA 14 -** Representação gráfica das médias \pm desvios-padrão da frequência respiratória (movimentos/minuto) após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - IM) associado a cetamina (30 mg/kg - IM), em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).
- FIGURA 15 -** Representação gráfica das médias \pm desvios-padrão da temperatura cloacal ($^{\circ}\text{C}$) após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - IM) associado a cetamina (30 mg/kg - IM), em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).

- FIGURA 16 -** Representação gráfica das médias \pm desvios-padrão dos períodos de reversão (PR), de empoleiramento (PE) e de recuperação total (PRT), em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).
- FIGURA 17 -** Representação gráfica do grau de concordância entre os avaliadores.
- FIGURA 18 -** Representação gráfica do grau de concordância entre os avaliadores.
- FIGURA 19 -** Representação gráfica da avaliação do escore de recuperação dos grupos GC, GA e GI.

Lista de Tabelas

- Tabela 1 -** Médias \pm desvios-padrão do período de latência (minutos) após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - IM), associado a cetamina (30 mg/kg - IM), em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).
- Tabela 2 -** Médias \pm desvios-padrão de frequência cardíaca (batimentos/minuto) em quatro momentos de avaliação (M0, M10, M20 e M30), após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - IM), associado a cetamina (30 mg/kg - IM), em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).
- Tabela 3 -** Médias \pm desvios-padrão de pressão arterial sistólica (mmHg) em quatro momentos de avaliação (M0, M10, M20 e M30), após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - IM), associado a cetamina (30 mg/kg - IM), em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).
- Tabela 4 -** Médias \pm desvios-padrão de frequência respiratória (movimentos/minuto) em quatro momentos de avaliação (M0, M10, M20 e M30), após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - IM), associado a cetamina (30 mg/kg - IM), em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).
- Tabela 5 -** Médias \pm desvios-padrão da temperatura cloacal ($^{\circ}\text{C}$) em quatro momentos de avaliação (M0, M10, M20 e M30), após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - IM), associado a cetamina (30 mg/kg - IM), em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).
- Tabela 6 -** Mediana, máximo e mínimo da variável Tempo segundo os grupos e momentos analisados.
- Tabela 7 -** Relação de grau de concordância do escore de recuperação.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	xi
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1. Agonistas α_2 adrenérgicos.....	18
2.1.1. Dexmedetomidina.....	19
2.2. Antagonistas α_2 adrenérgicos.....	21
2.2.1. Atipamezol.....	22
2.2.2. Ioimbina.....	23
2.3. Cetamina	24
3. OBJETIVOS.....	26
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
5. RESULTADOS	33
6. DISCUSSÃO.....	41
7. CONCLUSÃO.....	44
8. REFERÊNCIAS.....	45
9. ANEXOS.....	50
10. APÊNDICES.....	67

MONTEIRO, S. L. S. **Efeitos do atipamezol e ioimbina na recuperação da anestesia com dexmedetomidina e cetamina, em papagaios verdadeiros (*amazona aestiva*)**. Botucatu, 2012, p.74. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Botucatu.

RESUMO

O presente estudo relata os efeitos causados pela contenção química com dexmedetomidina (25µg/kg) em associação com a cetamina (30 mg/kg) e compara a reversão dos efeitos da dexmedetomidina com atipamezol, na dose de 0,5mg/kg, e ioimbina, na dose 0,2 mg/kg em papagaios verdadeiro (*Amazonas aestiva*). Foram utilizados oito animais, machos, adultos e hígidos submetidos a jejum alimentar e hídrico de 2 horas. O protocolo foi aplicado pela via intramuscular no músculo peitoral superficial. Imediatamente após a sedação do animal, o mesmo foi colocado em uma mesa com colchão térmico onde eram aferidos os seguintes parâmetros: frequência cardíaca, respiratória, temperatura cloacal e pressão arterial sistólica. Estes parâmetros foram aferidos em intervalos de 10 minutos. Escorrido os 30 minutos da anestesia era aplicado 0,1 mL de solução NaCl 0,9% para o tratamento controle, dose de 0,5 mg/kg no tratamento atipamezol e dose de 0,2 mg/kg para o tratamento ioimbina administrados pela via intravenosa na veia ulnar das aves. Após a aplicação do antagonista α_2 -adrenérgico o animal foi posicionado em uma gaiola em decúbito dorsal, quando o animal adotava o decúbito esternal era definido como período de reversão e o período de recuperação total compreendido desde a aplicação do antagonista até a total recuperação do paciente. A recuperação foi avaliada utilizando escores variando de zero (0) a dois (2) de acordo com Paula (2006). Concluiu-se que a associação cetamina e dexmedetomidina foi eficaz para contenção química em papagaios verdadeiros (*Amazonas aestiva*) permitindo a realização de procedimentos clínicos simples e de duração de até 30 minutos. Não houve diferenças significativas nas variáveis tempo e qualidade de recuperação entre os grupos, portanto, os antagonistas não foram eficazes para diminuir o tempo de recuperação em papagaios verdadeiros (*Amazonas aestiva*).

PALAVRAS-CHAVE: dexmedetomidina, antagonistas, aves, ioimbina, atipamezol, *Amazonas aestiva*

MONTEIRO, S. L. S. **Atipamezole and yohimbine in the Antagonism of dexmedetomidine effects, delivered with ketamine for the chemical restraint in real parrots (*Amazonas aestiva*)**. Botucatu, 2012, p.74. Dissertation (Master's degree) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Botucatu.

ABSTRACT

This study reports the effects caused by chemical restraint with dexmedetomidine (25µg/kg) in association with ketamine (30 mg/kg) and compare the reversal of these effects between dexmedetomidine with atipamezole, at the dose of 0,5mg/kg, and yohimbine, at the dose of 0,2 mg/kg. Eight real, male, adult and healthy parrots were used; they underwent a 2 hours healthy fast. The protocol was intramuscularly applied on the superficial pectoral muscle. Immediately after the animal's sedation, it was placed on a table with a heating blanket from which the following results were measured: breathing and heart rate, cloacal temperature and systolic blood pressure. These parameters were measured at intervals of 10 minutes. After the 30 minutes of anesthesia, 0,1 mL of NaCl 0,9% was applied to the control group, the group atipamezole dose of 0,5 mg/kg and yohimbine dose of 0,2 mg/kg intravenously administered into the birds' ulnar vein. After the application of the Antagonist α_2 -adrenergic, the animal was placed into a cage in a supine position, when the animal had adopted the sternal it was defined as period of reversal and the period of full recovery placed from the application of the Antagonist until the patient's full recovery. The recovery was scored on a scale of zero (0) to two (2) according to Paula, 2006. The study concluded that the ketamine and dexmedetomidine association was effective for chemical restraint in real parrots (*Amazonas aestiva*) enabling the implementation of simple clinical procedures lasting up to 30 minutes. There were no significant differences in the variables of time and quality of recovery between the groups, therefore the application of the antagonist was not effective to decrease the recovery time in parrots (*Amazonas aestiva*).

KEYWORDS: dexmedetomidine, Antagonists, birds, yohimbine, atipamezole, *Amazonas aestiva*

1. Introdução

O hábito de se possuir animais silvestres como mascotes vem desde o tempo da colonização do Brasil. Quando os portugueses aqui aportaram, incorporaram a prática dos índios nativos de manter macacos e aves tropicais como seus animais de estimação (Antoniali, 2008). Atualmente, as pessoas têm criado animais silvestres, em alguns casos com intuito de companhia (como exemplo as calopsitas e os agaponis) e em outros, apenas pelo hobby ou atração (como exemplo os falcões e as corujas). Este fato justifica o crescente aumento na frequência desses animais em clínicas e hospitais veterinários (Natureserve, 2004).

O papagaio verdadeiro (*Amazona aestiva*) é um psitacídeo, comumente encontrado no Brasil. É uma espécie frequente encontrada em parques, zoológicos, criadouros e também muito utilizada como animal de estimação (Cruz et al., 2001).

Para realização da maioria dos procedimentos veterinários nessas espécies, faz-se necessário o emprego de métodos de contenção física ou mecânica e a química ou farmacológica.

O método empregado deve garantir a realização adequada do procedimento e, principalmente, ser seguro para o paciente. Devido ao comportamento peculiar das espécies selvagens, a contenção química destaca-se como a melhor opção a fim de evitar o estresse, ansiedade, dificuldades de apreensão, bem como, por permitir um contato mais próximo com o animal para realização de procedimentos diversos (Harrison, 1986; Rassy, 2010).

É comum o médico veterinário enfrentar situações em que haja a necessidade do uso de agentes sedativos ou até mesmo de anestesia geral para diversos tipos de intervenções, podendo variar a via de administração, a dose e o agente de acordo com cada espécie.

Apesar da anestesia inalatória ser considerada mais segura do que a anestesia injetável em aves, os anestésicos injetáveis são frequentemente utilizados, devido ao baixo custo, à facilidade de aplicação, à rapidez de indução anestésica e por não requererem equipamento específico, tanto para sua administração como para manutenção da anestesia. Porém, o tempo prolongado de recuperação anestésica para esta modalidade, destaca-se como a principal desvantagem na sua utilização, devido à necessidade de biotransformação hepática e eliminação renal dos fármacos (Samour et al. 1984; Ludders, 2001).

Dentre os fármacos mais utilizados na contenção química de aves, destacam-se os agonistas α_2 -adrenérgicos, que causam alguns efeitos adversos como depressão respiratória, bradicardia e alterações comportamentais como movimentação excessiva e batimentos das asas. A maior vantagem desses agentes é que seus efeitos podem ser revertidos com o uso dos antagonistas α_2 -adrenérgicos como o atipamezol e a ioimbina (Gary West; Heard; Caulkett, 2007).

A dexmedetomidina em humanos, apresenta rápido início de ação sendo biotransformado no fígado e excretado principalmente pela urina. Não induz à depressão respiratória importante, mesmo quando utilizada em altas doses. Por apresentar ação no sistema nervoso central (SNC), os agonistas α_2 , em especial a dexmedetomidina, reduz a necessidade de fármacos anestésicos (Bagatini, 2002).

A anestesia produzida pela cetamina em patos é caracterizada por depressão cardiorrespiratória, aumento da pressão arterial, hipotermia, e recuperação prolongada, sendo raramente administrada como agente único por causar rigidez muscular e analgesia insuficiente para a realização de procedimentos cirúrgicos. Frequentemente é associada a outros fármacos, tais como fenotiazínicos, benzodiazepínicos, opioides ou agonistas α_2 -adrenérgicos para produzir relaxamento muscular (Ludders, 1989).

A recuperação anestésica geralmente causa estresse excessivo e aumento do período da hipotermia nas aves. Em qualquer técnica anestésica, o principal objetivo deve ser o de minimizar o tempo entre a indução e a recuperação anestésicas, sendo que os anestésicos injetáveis efetivamente não cumprem esse critério. Quando se utiliza um anestésico parenteral, o período de recuperação pode ser muito superior à duração da anestesia, o que pode ser prejudicial (Ritchie; Harrison, G.; Harrison, L., 1994). Assim, o desejável seria uma recuperação anestésica de curta duração tanto para animais mantidos em cativeiro (*ex situ*) como também para os de vida livre (*in situ*) (Rassy, 2010). O uso de antagonistas α_2 -adrenérgicos tem como objetivo atenuar tais efeitos deletérios da anestesia parenteral realizada por agonistas α_2 -adrenérgicos.

O atipamezol é altamente eficaz no antagonismo dos efeitos dos agentes agonistas α_2 -adrenérgicos, como a medetomidina e a xilazina, mesmo quando estes estão associados à cetamina ou à tiletamina (Pollock et al., 2001). A reversão com a ioimbina se dá de maneira rápida e eficiente, podendo ser utilizada como opção de antagonismo dessa classe de fármacos. Os principais efeitos adversos encontrados são hipertensão e agitação.

Há carência na literatura sobre a anestesia dessa espécie, com pequeno número de artigos publicados e com pouca diversidade de protocolos anestésicos.

Nas bases consultadas, não foram encontradas qualquer referência sobre o emprego de dexmedetomidina associada a cetamina nesses animais. Também não foi encontrada qualquer citação sobre a comparação dos efeitos do uso dos antagonistas α_2 -adrenérgicos, ioimbina e o atipamezol, em papagaios verdadeiros. (*Amazona aestiva*).

A associação de um agonista α_2 -adrenérgico, como a dexmedetomidina, com uma agente dissociativo, como a cetamina, instituiria uma contenção química eficaz para procedimentos de curta duração e sua reversão com atipamezol e/ou ioimbina seria de forma rápida e segura para o animal.

2. Revisão de Literatura

2.1 Agonistas α_2 -adrenérgicos

Os agonistas- α_2 comumente usados na medicina veterinária são a xilazina, detomidina, medetomidina, romifidina e a dexmedetomidina que seu emprego em aves está em fase de desenvolvimento. Os efeitos clínicos destes medicamentos são bastante semelhantes entre si. As diferenças manifestam-se principalmente em suas durações de ação, extensão de efeitos adversos e especificidade $\alpha_2:\alpha_1$ (Ansah, 2004).

Os efeitos produzidos por esses agentes incluem analgesia, hipnose e sedação, que ocorrem após ligação aos receptores α_2 -adrenérgicos (Kamibayashi ; Maze, 2000). Esses receptores estão localizados nos sistemas nervosos central (SNC) e periférico (SNP) e são classificados em subtipos α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} e α_{2D} . A diversidade de subtipos α_2 -adrenérgicos, densidade e localização em animais e humanos têm levado a diferenças consideráveis tanto na dose dos fármacos como nos efeitos em diferentes espécies. Os subtipos α_{2A} regulam o estágio de consciência, excitação e vigilância no tronco cerebral e os subtipos α_{2B} controlam os efeitos vasoconstritores periféricos. Existem diferenças com base na proporção desses subtipos entre espécies. Por exemplo, em cães e ratos predominam-se os subtipos α_{2A} , enquanto que no tronco cerebral de ovelhas o subtipo α_{2B} é mais numeroso (Sinclair, 2003).

Clinicamente, os graus de sedação e de analgesia produzidas pelos agonistas- α_2 não estão relacionados apenas à densidade, localização e tipo de receptor α_2 do animal, mas também à seletividade e afinidade de cada molécula do fármaco aos receptores α_1 e α_2 . A maioria dos agonistas- α_2 disponíveis pode ativar os receptores α_1 adrenérgicos, portanto, esses receptores quando ativados induzem excitação, inquietação e aumento da atividade locomotora. Estes efeitos podem ser notados ao utilizar altas doses de xilazina em ratos (Puumala et al., 1997).

O interesse no uso de agonistas α_2 -adrenérgicos na anestesia veterinária está relacionado com a capacidade desses agentes em produzir sedação leve e previsível. Os efeitos são mediados por receptores localizados no *locus coeruleus*, neurônios e tronco cerebral inferior. Os agonistas α_2 se ligam intrinsecamente às membranas dos receptores α_2 adrenérgicos, impedindo a liberação da noradrenalina. Centralmente, a noradrenalina é necessária para a excitação. Se a liberação de noradrenalina é bloqueada, o efeito predominante é o de sedação (Sinclair, 2003).

2.1.1 Dexmedetomidina

A medetomidina é um agonista- α_2 adrenérgico potente e altamente específico aos receptores α_2 que possui efeitos sedativo, analgésico e relaxante muscular (Burton et al., 1997).

É um composto lipofílico que é rapidamente absorvido após a injeção intramuscular. A sua meia-vida em cães é de aproximadamente 7 minutos, com o pico de níveis séricos ocorrendo 30 minutos após a administração. É apresentado como mistura racêmica de dois enantiômeros da medetomidina: L ou *levo*, e D ou *dextro*, levomedetomidina e dexmedetomidina, respectivamente. O L-enantiômero é considerado farmacologicamente inativo apresentando apenas propriedades sedativas e analgésicas em altas doses. A dexmedetomidina é o isômero ativo e quando administrada com metade da dose induz efeitos similares aos da medetomidina sendo considerada o protótipo dos agonistas α_2 -adrenérgico superseletivos (Sinclair, 2003).

A dexmedetomidina (4(S)-1-2,3-dimetilfenil[etil]imidazol), de peso molecular 236,7 (Figura 1), possui relação de seletividade $\alpha_2:\alpha_1$ de 1600:1. Por apresentar ação no sistema nervoso central (SNC), os agonistas α_2 , em especial a dexmedetomidina, têm a propriedade de reduzir o requerimento de fármacos anestésicos (Bacchiega; Simas, 2008).

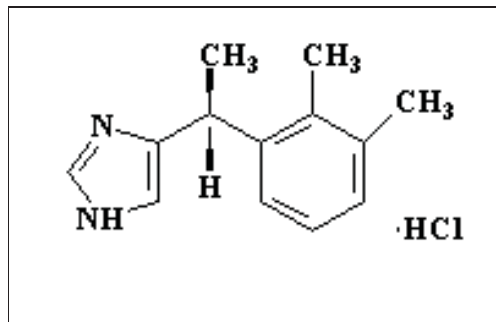


Figura 1: Fórmula estrutural da dexmedetomidina

Em humanos sadios e voluntários, a dexmedetomidina decresce em até 90% a concentração plasmática das catecolaminas, promove sedação, hipnose e analgesia. Em pacientes cirúrgicos, a dexmedetomidina reduz a necessidade de anestésicos e opioides mantém maior estabilidade hemodinâmica e diminui o consumo de analgésicos e sedativos no pós-operatório (Villela et al., 2003).

Os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina são caracterizados principalmente por redução da pressão arterial média (PAM) e da frequência cardíaca (FC), cuja intensidade das alterações depende da dose utilizada, da forma de administração da droga, da espécie e do tônus simpático do animal que recebe o medicamento. Bradicardia e hipotensão arterial são efeitos adversos observados com o emprego da dexmedetomidina, o que tem sido motivo de preocupação entre os anestesiológicos. Quando associada à cetamina, a bradicardia pode ser atenuada pelas propriedades simpatomiméticas do agente dissociativo (Verstegen et al., 1991).

Tanto a medetomidina como a dexmedetomidina induziram sedação dose-dependente e analgesia em felinos, porém, a sedação realizada com dose equipotente de dexmedetomidina (50µg/kg) foi tão eficaz quanto a de medetomidina (100µg/kg) (Ansah, 2004).

Os tempos médios de ataxia e de perda do reflexo de endireitamento após aplicações pela via intramuscular de dexmedetomidina, nas doses de 25 µg/kg em milhafres (búteos), e de 75 µg/kg em falcões americanos (Kestrel), foram de $4 \pm 1,5$ e de $8 \pm 1,5$ minutos, e de $3,5 \pm 1$ e de $7 \pm 1,2$ minutos, respectivamente. Essas doses foram suficientes para reduzir significativamente a concentração de isoflurano necessária para a manutenção da anestesia (Santangelo et al., 2009).

A medetomidina quando administrada em pombos (*Columba livia*) produziu bradicardia e sedação discreta, de outra forma, ao ser associada ao midazolam ou à cetamina, também foram observados relaxamento muscular profundo e perda de reflexo de endireitamento, e a sedação obtida foi considerada adequada (Pollock et. al., 2001). Esse agente agonista α_2 também tem sido utilizado isoladamente em filhotes de avestruz, na dose de 0,1 mg/kg produzindo abaixamento das asas e da cabeça, ligeira sonolência e ataxia leve, além de redução da frequência cardíaca (Van Heerden E Keffen, 1991).

Quando se administrou medetomidina, através de dardos, para a contenção química de casuares foram observados depressão respiratória significativa, ataxia e decúbito esternal, com o tempo de sedação variando entre 20 e 30 minutos. As aves que receberam a associação de medetomidina e cetamina apresentaram sedação profunda, semelhante às que receberam doses altas do agonista α_2 , porém, na reversão dos efeitos com atipamezol, um dos pássaros tratados com a associação apresentou convulsões

intensas, com duração aproximada de 15 minutos, necessitando de contenção física para a prevenção de lesões (Westcott; Reid, 2002).

Sandmeier (2000), comparando as doses de 1,5 e 2 mg/kg de medetomidina, administradas pela via intramuscular, em quatro pombos (*Columba livia*) e dois papagaios campeiros (*Amazona ochrocephala ochrocephala*) observou que apenas três pombos adotaram o decúbito esternal com a aplicação da dose menor. Entretanto, com a dose de 2 mg/kg todas as aves adotaram a posição esternal, permanecendo nessa posição desde que não fossem estimuladas, conclui-se que a medetomidina não seria adequada para a contenção química nessas espécies. Em todas as aves foram registradas bradicardia e bradipneia significativas após 10 minutos da aplicação do agonista α_2 .

A medetomidina, associada ou não ao butorfanol e à cetamina, administrada na dose de 0,2 mg/kg em pombos produziu bradicardia, bradipneia intensas e hipotermia. Não foram encontradas alterações eletrocardiográficas significativas nas ondas P e complexos QRS entretanto, arritmias cardíacas foram registradas em três de oito pombos, efeito esse revertido após a administração de atipamezol (Atalan et al., 2002).

Em periquitos de colar (*Psittacula krameri*) as administrações pela via intranasal de xilazina (20 mg/kg) e de detomidina (12 mg/kg) não produziram decúbito dorsal, mesmo quando esses fármacos foram associados à cetamina (40 a 50 mg/kg) (Vesal, 2006).

2.2 Antagonistas α_2 -adrenérgicos

Capacidade de aumentar o fluxo simpático e potencializar a liberação de noradrenalina e adrenalina das terminações nervosas (Spinosa; Gorniak; Bernardi, 1999).

Existem quatro antagonistas α_2 adrenérgicos disponíveis na medicina veterinária: a ioimbina, tolazolina, atipamezol e idazoxan. Estes possuem seletividade e afinidade $\alpha_1:\alpha_2$ semelhantes aos agonistas- α_2 (Sinclair, 2003). As afinidades do atipamezol e da ioimbina aos receptores α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} são semelhantes, porém, o atipamezol apresentou afinidade 100 vezes superior à da ioimbina aos receptores α_{2D} em ovelhas. Apesar de haver poucas informações sobre os subtipos α_2 adrenérgicos em outras espécies, são reconhecidas as diferenças interespecies nas repostas aos agonistas- α_2 (Schwartz; Clark, 1998).

As reações adversas aos antagonistas α_2 são raras, quando administrados corretamente para a reversão da depressão do sistema nervoso central. Porém, observou-

se efeitos adversos como hipotensão, taquicardia, excitação e dor, devido a remoção da analgesia produzida pelos agonistas α_2 adrenérgicos. Óbitos foram descritos após administração rápida de altas doses de ioimbina e de tolazolina em ratos (Hsu; Hembroug, 1987).

Os antagonistas α_2 adrenérgicos ioimbina e atipamezol são utilizados para reverter os efeitos produzidos por agonistas α_2 adrenérgicos como bradicardia, hipotermia, sedação e analgesia (Talukder et al., 2009).

2.2.1 Atipamezol

O atipamezol (4-(2-etil-2,3-diidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol) pertence a uma nova geração de antagonistas α_2 adrenérgicos, devido à maior seletividade aos receptores α_2 (Virtanen; Savola; Saano, 1989). Sua meia-vida é duas vezes superior à da medetomidina. Portanto a ressedação é incomum após sua administração, embora tenha sido relatada em cães e gatos (Sinclair, 2003).

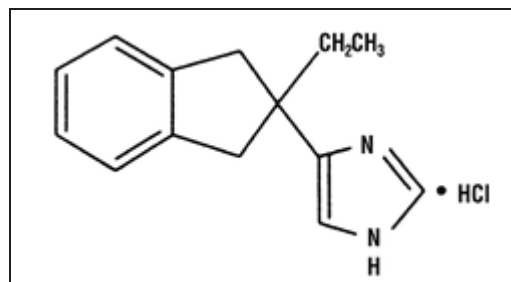


Figura 2: Fórmula estrutural do atipamezol

O tempo de despertar após a administração de atipamezol pela via intramuscular é de aproximadamente cinco minutos. A reversão com o atipamezol é recomendada quando há significativa depressão cardiorrespiratória causada por agonistas α_2 , levando a bradicardia intensa e hipoventilação (Kaartinen, 2007).

Em cães e em gatos a dose de atipamezol é 5 e 2,5 vezes a dose administrada de medetomidina, respectivamente (Granholm et. al, 2006). Sandmeier (2000) administrou atipamezol 20 minutos após a medetomidina em doses 2,5 e 5 vezes superiores ao agonista α_2 em pombos e papagaios. Nenhuma diferença foi observada na recuperação, tanto nas aves que receberam a dose mais elevada quanto as que receberam a menor dose, e em dois minutos levantavam a cabeça, e em quatro, todas estavam de pé.

Em casuários sedados com medetomidina e que receberam atipamezol para antagonizar os seus efeitos, a frequência respiratória retornou aos valores normais mais rapidamente em comparação a outras duas aves que não receberam o tratamento com o antagonista (Westcott; Reid, 2002).

Os tempos de recuperação do reflexo de endireitamento e da posição bipedal após a administração de atipamezol foram de 5 ± 1 e $3,7 \pm 1$ minutos em milhafres, e de $2 \pm 0,8$ e $3,3 \pm 1$ minutos em falcões americanos, respectivamente (Santangelo et al., 2009).

O antagonismo dos efeitos da medetomidina com o atipamezol, aplicado pela via intramuscular (dose cinco vezes superior a do agonista α_2), não ocorreu de forma rápida e efetiva em pombos domésticos que foram tratados com a associação de medetomidina ($25 \mu\text{g}/\text{kg}$), butorfanol ($50 \mu\text{g}/\text{kg}$) e cetamina ($25 \text{mg}/\text{kg}$). Houve aumento das frequências respiratória e cardíaca, e da temperatura cloacal, além do tempo de recuperação ter sido prolongado ($248 \pm 28,9$ minutos) (Atalan, 2001).

2.2.2. Ioimbina

A ioimbina (17-hidroxiioimban-16-ácido carboxílico metilester) é um antagonista α_2 seletivo dos efeitos sedativos e cardiovasculares da xilazina em cães, gatos e várias espécies exóticas. Em altas concentrações, a ioimbina pode também interagir com receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos (Tranquilli; Thurmon; Grimm, 2007).

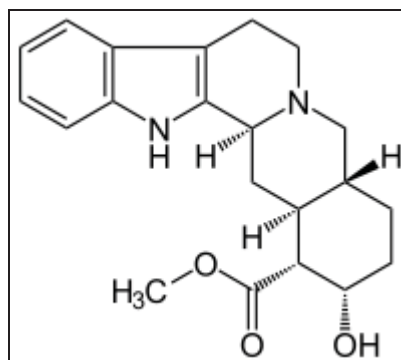


Figura 3: Fórmula estrutural da ioimbina.

A ioimbina (0,3 mg/kg) antagonizou significativamente melhor que o atipamezol (0,1mg/kg) a hipotermia causada pela aplicação de medetomidina (0,3 µg/kg) em ratos (Haapalinna et al., 1997).

Em galinhas d'angola (*Numida meleagris*), utilizando-se a associação de xilazina (1 mg/kg) e cetamina (25 mg/kg), e quarenta minutos após realizada a reversão com ioimbina (10 mg/ml – IV), observou-se que mesmo com o uso de dose elevada a ioimbina não promoveu redução significativa no tempo de recuperação. Não foram observados efeitos adversos, embora tenha havido vocalização intensa em algumas aves (Teare, 1987).

Foram observados sinais de excitação poucos minutos após a administração de ioimbina em aves de rapina. O tempo de recuperação foi mais curto em comparação ao grupo controle. O tempo médio para o equilíbrio no poleiro foi um pouco mais longo nas aves sedadas pela via intramuscular, quando comparadas às que receberam aplicação intravenosa. Cinco indivíduos apresentaram sinais de sedação leve e mostraram-se reativos a estímulos, porém, incapazes de se defender até que a sedação fosse antagonizada com ioimbina (Freed; Baker, 1989).

A ioimbina foi administrada (0,11; 0,275 e 0,44 mg/kg - IM) 15 minutos após a associação de cetamina (40 mg/kg - IM) e xilazina (10 mg/kg - IM) em 14 periquitos australianos (*Melopsittacus undulatus*). Os resultados indicaram que a ioimbina foi eficaz como agente antagonista aos efeitos da xilazina em periquitos, não havendo diferenças na recuperação entre as doses avaliadas. A dose de 0,275 mg/kg de ioimbina, aplicada 45 minutos após a administração de xilazina-cetamina, reduziu o tempo de recuperação em 74% (Heaton; Brauth, 1992).

A xilazina e a detomidina administradas pela via intranasal em canários não produziram sedação suficiente para causar indução do decúbito lateral. A ioimbina administrada pela mesma via reduziu significativamente a duração da sedação produzida pelos agonistas α_2 adrenérgicos, sendo mais eficaz no grupo tratado com xilazina (Vesal; Zare, 2006).

2.3 Cetamina

A cetamina foi sintetizada em 1963 na tentativa de se criar uma anestesia dissociativa que fosse farmacologicamente similar a fenciclidina evitando-se os efeitos

indesejáveis desta, tais como períodos longos de recuperação anestésica (Heaton; Brauth, 1992).

Esse fármaco produz efeito cataléptico que inibe o movimento, mas não fornece analgesia adequada para procedimentos cirúrgicos maiores. Este agente tem um efeito altamente variável em diferentes espécies aviárias. Devido a biotransformação renal é contra indicada em indivíduos portadores de insuficiência renal. É mais comumente administrada pela via intramuscular e os primeiros sinais de incoordenação ocorrem entre três e cinco minutos. Em aves a duração típica de anestesia é de 10 a 30 minutos e a sua recuperação 30 minutos (Ritchie; Harrison, G.; Harrison, L., 1994).

A anestesia produzida pela cetamina em aves é caracterizada por depressão cardiorrespiratória, aumento da pressão arterial, hipotermia, e recuperação prolongada, sendo raramente administrada como agente único por causar rigidez muscular e analgesia insuficiente para a realização de procedimentos cirúrgicos (Gunkel; Lafortune, 2005). Frequentemente é associada a outros fármacos, tais como fenotiazinas ou agonistas α_2 adrenérgicos para produzir relaxamento muscular (Ludders, 1989).

Ludders et al. (1989), observaram em patos tratados com cetamina pela via intravenosa, que a temperatura cloacal aumentou 90 minutos após a sua administração. Uma ave apresentou arritmia cardíaca, e os valores da PaCO_2 e PaO_2 não apresentaram alterações significativas após a administração do agente. Em um estudo sobre os efeitos da cetamina sobre as variáveis hemogasométricas em falcões de cauda vermelha, os valores de PaCO_2 foram inferiores, e os de PaO_2 superiores aos esperados, sendo esses efeitos atribuídos à hiperventilação leve (Degernes et al., 1988).

Os abutres anestesiados com xilazina e cetamina pela via intramuscular apresentaram bom relaxamento muscular durante a anestesia, temperatura cloacal média de $38,8^\circ\text{C}$, frequência cardíaca de 77 batimentos/min e frequência respiratória de 35 movimentos/min (Allen; Oosterhuis, 1986).

3. Objetivos

O objetivo do estudo foi descrever os efeitos e a aplicabilidade da associação de dexmedetomidina e cetamina na contenção química em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*). Além disso, avaliar o atipamezol e a ioimbina no antagonismo dos efeitos sedativos da dexmedetomidina, administrada em associação à cetamina, comparando os tempos de reversão e de recuperação total e a qualidade da recuperação anestésica.

4. Materiais e Métodos

O estudo foi analisado e aprovado pela “Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA”, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Unesp, campus de Botucatu-SP, sob o protocolo nº 63/2010-CEUA e registrado no Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade – SISBIO, sob o número 4.682.859

Os animais do presente estudo foram oriundos do Centro de Medicina e Pesquisa em Animais Silvestres – CEMPAS, localizado na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia- Unesp, campus de Botucatu-SP.

Experimento-piloto

Foram utilizados seis papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*), machos, adultos e hígidos (comprovado através de exames clínicos e laboratoriais) para avaliar a dose de dexmedetomidina¹ necessária para produzir sedação de 30 minutos de duração. Inicialmente, avaliou-se a dose de 25 µg/kg associada a 30 mg/kg de cetamina², que em duas aves não causou sedação suficiente para a manutenção do decúbito dorsal por um período de 30 minutos. Novamente foi observado uma falta de sedação suficiente para a manutenção do decúbito dorsal por um período de 30 minutos nos mesmos indivíduos, quando elevou-se a dose de dexmedetomidina para 30 µg/kg, enquanto as outras aves que haviam sido sedadas com a dose de 25 µg/kg e mantiveram o decúbito por 30 minutos, quando essas receberam a dose de 30 µg/kg apresentaram sedação profunda. Com isso, optamos em retirar do estudo os dois animais, substituindo por outros dois nos quais testamos a dose de 25 µg/kg e foi obtida uma sedação onde mantiveram o decúbito dorsal por 30 minutos. Sendo assim, optamos pela dose de 25µg/kg de dexmedetomida e 30 mg/kg de cetamina.

Para a seleção das doses de atipamezol³ necessárias para a reversão dos efeitos da dexmedetomidina foram utilizados dois papagaios, machos, adultos e hígidos (comprovado através de exames clínicos e laboratoriais). Três tratamentos foram aplicados às aves: solução de NaCl 0,9%, e atipamezol nas doses de 125 µg/kg (dose 5 vezes superior à de dexmedetomidina) e de 0,5 mg/kg (Gary West; Heard; Caulkett, 2007).

¹ Precedex®, Abbott Laboratórios do Brasil Ltda

² Vetaset®, Fort Dodge Animal Health

³ Antisedan®, Pfizer Saúde Animal

As doses de ioimbina⁵ avaliadas foram 1 mg/kg (quarenta vezes superior à de dexmedetomidina) e de 0,2 mg/kg (Gary West; Heard; Caulkett, 2007)

Condicionamento dos animais

Foram utilizados oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*) machos, adultos, com peso médio de $423,7 \pm 29,2$ g. Todos os animais foram alojados em recinto individual contendo água fresca à vontade, ração comercial⁴ fornecida pela manhã, e frutas variadas oferecidas no período vespertino. Os animais ficaram sob os cuidados dos pesquisadores, onde foram observadas diariamente as condições gerais do ambiente e do comportamento. Trinta dias antes do início do estudo, a higidez dos animais foi confirmada por meio de exame clínico e testes laboratoriais (hemograma, perfil bioquímico hepático e renal, e exame coprológico).



Figura 3: Recinto individual onde os animais foram alojados durante o experimento

⁵ Powervet® Ltda, São Paulo-Brasil

⁴ Alcon bits®

Preparo pré-anestésico

As aves foram submetidas a jejum alimentar e hídrico de duas horas e contidas manualmente com auxílio de luvas de couro. Em seguida, a associação de dexmedetomidina (25 µg/kg) e cetamina (30 mg/kg) foi administrada no músculo peitoral superficial. Todas as aplicações foram realizadas pelo mesmo pesquisador para não haver diferença na forma de aplicação que pudesse alterar na ação dos fármacos. Os animais foram anestesiados no mesmo horário, no período matutino, período no qual a espécie está mais ativa, para não ocorrer mudanças no comportamento que interferisse na avaliação da recuperação. Os animais eram anestesiados com intervalo de 15 dias.



Figura 4: Contenção física com auxílio de luvas couro. **Figura 5:** Aplicação no músculo peitoral profundo.

Período anestésico

Imediatamente após a observação dos sinais de sedação, as aves foram posicionadas sobre a mesa experimental com colchão térmico, onde eram aferidos os os parâmetros: frequências cardíaca (FC) e respiratória (f), temperatura cloacal (TC) e pressão arterial sistólica (PAS), pelo método não-invasivo com a utilização de um Doppler ultra-sônico⁵ com o seu sensor posicionado sobre a artéria safena e o manguito neonatal aplicado em volta do terço médio da região femoral. Estes parâmetros foram aferidos em intervalos de dez minutos e registrados em fichas individuais (Apêndice I).

⁵ Doppler Vascular Eletrônico DV 10- Microem



Figuras 6 e 7: Posicionamento do sensor do Doppler sobre artéria safena e aferição da pressão arterial sistólica..

Delineamento experimental

Em um delineamento experimental oculto aleatorizado, as aves receberam três tratamentos. Trinta minutos após a administração da associação de dexmedetomidina e cetamina foram aplicados 0,1 mL de solução de NaCl 0,9% como tratamento controle (TC), atipamezol 0,5 mg/kg (TA) e ioimbina 0,2 mg/kg (TI), administrados pela via intravenosa na veia ulnar (Figuras 8 e 9). Os tratamentos foram administrados com seringas descartáveis de um ml com agulha 13X4,5 e por um único avaliador encoberto a estes. O intervalo entre tratamentos era de 15 dias. As aplicações dos tratamentos eram executadas quando as aves apresentavam-se imóveis, em caso de movimentação antes da reversão anestésica, o procedimento era repetido após 15 dias.



Figuras 8 e 9: Aplicação de um dos tratamentos experimentais pela via intravenosa na veia ulnar da asa esquerda..

Avaliação da recuperação anestésica

Imediatamente após a aplicação dos tratamentos as aves foram posicionadas em decúbito dorsal no interior de um viveiro sextavado medindo 60 X 150 X 75 cm. Os períodos de recuperação foram registrados em vídeo digital por uma câmera posicionada previamente. O período de reversão (PR) foi definido como o intervalo entre a administração dos tratamentos e a adoção do decúbito esternal, e o período de recuperação total (PRT) até a adoção de postura bipedal e em equilíbrio sobre o poleiro do viveiro. A luminosidade e a temperatura da sala foram controladas até total recuperação do animal. Um único avaliador permanecia no recinto durante a observação das aves, não ciente do tratamento instituído.

A qualidade de recuperação foi avaliada utilizando escores variando de zero (0) a dois (2) de acordo com as seguintes características: Ótimo = Escore (2): animal calmo sem apresentar reações de excitação e vocalização; Bom = Escore (1): despertar calmo, mas tentando se posicionar em estação batendo as asas; Ruim = Escore (0): despertar agitado, apresentando bater das asas e vocalização (Paula, 2006).



Figura 10: Viveiro de observação da recuperação anestésica dos papagaios.

Análise estatística

Modelos lineares de medidas repetidas (PROC MIXED, SAS Institute, 2009) foram usados para comparar a média das variáveis –resposta entre os momentos do período anestésico. O teste de Tukey foi usado para corrigir o valor-P relativo a comparação entre pares de médias.

Modelos lineares mistos (PROC MIXED, SAS Institute, 2009) foram usados para comparar a média das variáveis –resposta entre os tratamentos. Uma estrutura de covariância de simetria composta foi usada para modelar as medidas agrupadas dentro do mesmo animal. O teste de Tukey foi usado para corrigir o valor-P relativo a comparação entre pares de médias.

O teste de Fisher foi usado para testar a associação entre categorias de escore de recuperação e tratamentos.

O teste de Fisher foi usado para testar a associação entre escores de recuperação medidos por avaliadores diferentes. Além disso, o coeficiente de Kappa ponderado (Dohoo et al., 2010) foi estimado para avaliar a concordância entre avaliadores.

As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

5. Resultados

Contenção química com a administração da dexmedetomidina (25µg/kg) em associação à cetamina (30mg/kg).

Não houve efeitos adversos durante as anestésias. Pouco tempo após aplicação do protocolo anestésico observaram-se os primeiros sinais de ataxia. Os períodos médios de latência variaram nos oito animais entre 1,7±1,2 e 3,7±1,1 minutos (Tabela 1, Figura 11 e Apêndice II).

Tabela 1: Médias ± desvios-padrão da variável: período de latência (minutos) após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 µg/kg - IM) associado à cetamina (30 mg/kg - IM) em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).

Nº do animal	Período de Latência
1	2,3 ±0,6
2	3,0 ±1,0
3	2,7 ±0,6
4	2,7 ±1,5
5	3,3 ±1,5
6	2,3 ±0,6
7	3,7 ±1,1
8	1,7 ±1,2
	2,7± 0,6

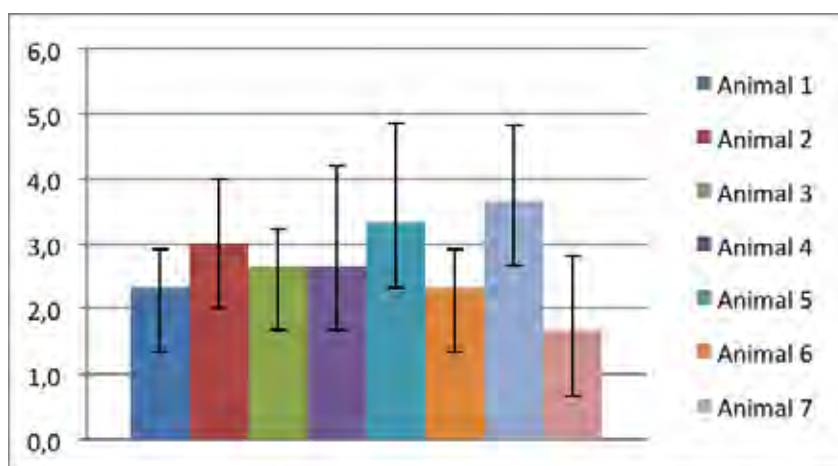


Figura 11: Representação gráfica das médias ± desvios-padrão do período de latência (minutos) após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 µg/kg - IM) associado a cetamina (30 mg/kg - IM) em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*)

Houve redução da frequência cardíaca ao longo dos momentos de avaliação em todos os animais (Figura 12 e Apêndice III) ocorrendo diferenças estatísticas entre os momentos M-0 e M-10, M-0 e M-20, M-0 e M-30, M-10 e M-20, M-10 e M-30, onde o $p < 0,01$. Nos momentos 20 e 30 não houve diferenças estatísticas ($p > 0,25$).

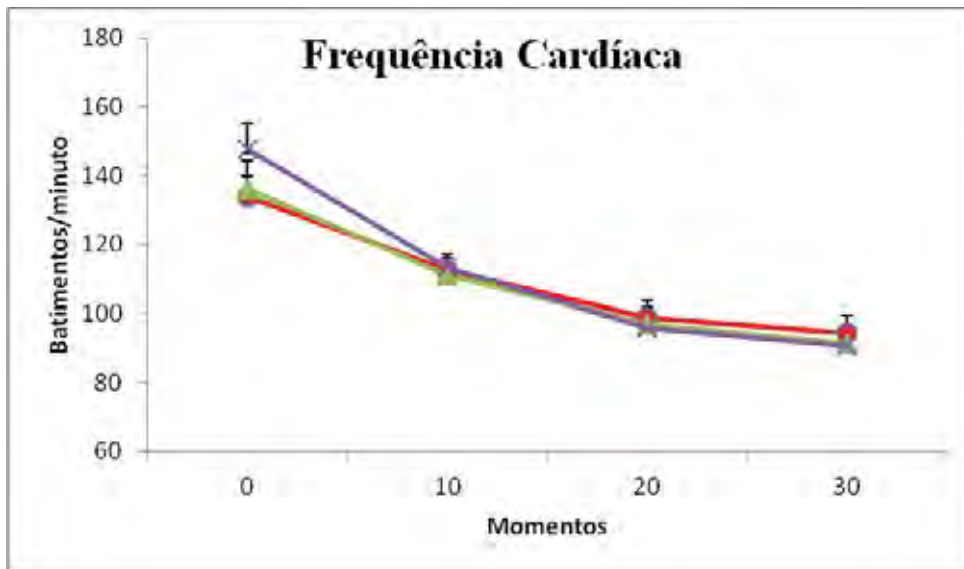


Figura 12: Representação gráfica das médias \pm desvios-padrão da frequência cardíaca (batimentos/minuto) após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - IM) associado a cetamina (30 mg/kg - IM) em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*) três aplicações.

A pressão arterial sistólica (PAS) apresentou redução em M-10 e M-20 (Figura 13, Apêndice IV) seguida de um aumento em M-30, não houve diferenças estatísticas entre os momentos.

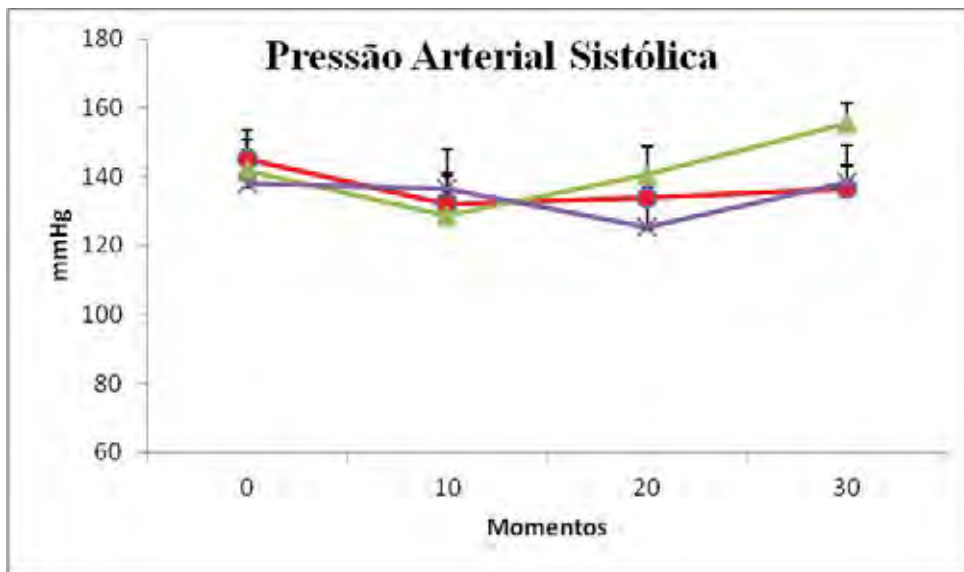


Figura 13: Representação gráfica das médias \pm desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 μ g/kg - IM) associado à cetamina (30 mg/kg - IM) em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*) três aplicações.

Houve uma redução da frequência respiratória ao longo dos momentos avaliados. Com diferenças estatísticas entre os momentos M-0 e M-20, M-0 e M-30, onde o $p < 0,01$ (Figura 14 e Apêndice V).

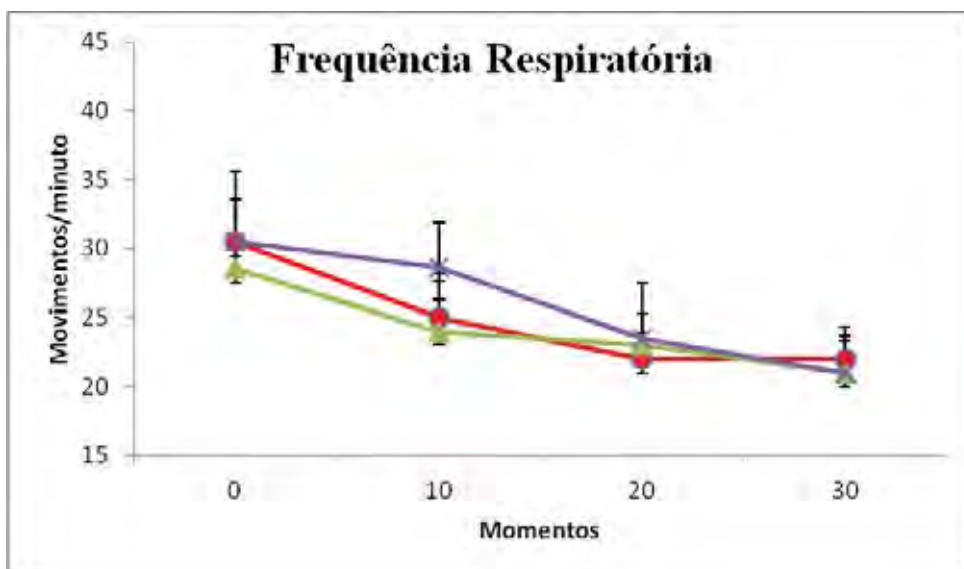


Figura 14: Representação gráfica das médias \pm desvios-padrão da frequência respiratória (movimentos/minuto) após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 μ g/kg - IM) associado à cetamina (30 mg/kg - IM) em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*) três aplicações.

Em todos os animais houve um decréscimo progressivo na temperatura cloacal ao longo dos momentos. Houve diferenças estatísticas nos momentos M-0 e

M-20, M-0 e M-30, M-10 e M-20, M-10 e M-30 onde $p < 0,01$ (Figura 15 e Apêndice VI).

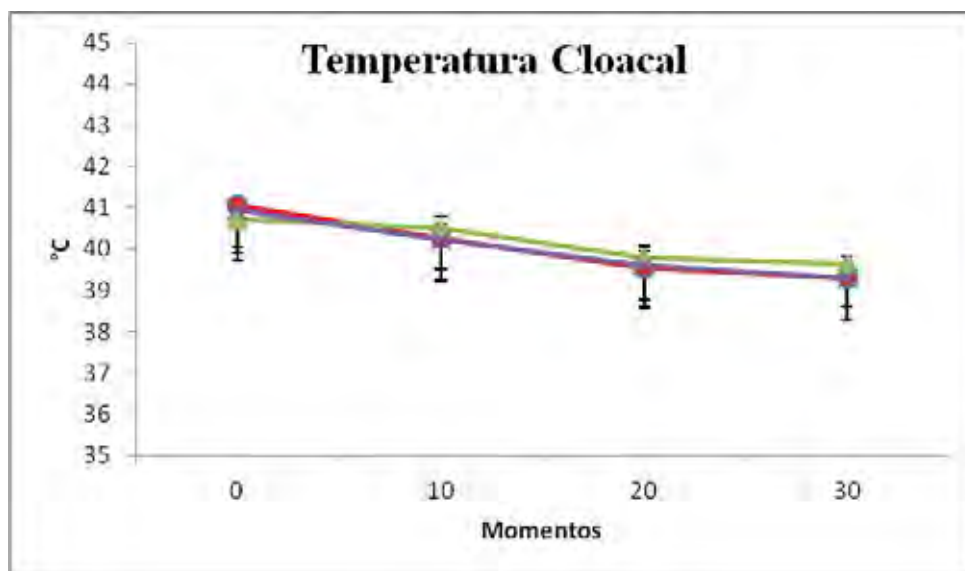


Figura 15: Representação gráfica das médias \pm desvios-padrão da temperatura cloacal após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - IM) associado à cetamina (30 mg/kg - IM) em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*) três aplicações.

Antagonismo dos efeitos sedativos do agonista α_2 adrenérgico com ioimbina (TI) e atipamezol (TA).

Não houve diferenças significativas entre os tratamentos quanto a variável tempo (Tabela 2, Figura 16, Figura 17, Apêndice VII).

Tabela 2: Mediana, máximo e mínimo da variável tempo segundo os tratamentos controle, atipamezol e ioimbina e variáveis analisados.

Tratamentos	Variáveis	
	Período de Reversão	Período de Recuperação Total
Controle (TC)	40 (8+67)a	73 (62+145)a
Atipamezol (TA)	39,5 (0+71)a	82,5 (9+141)a
Ioimbina (TI)	33 (8+74)a	74,5 (42+145)a

Duas medianas seguidas de letras minúsculas iguais não diferem quanto aos respectivos tratamentos ($p < 0,05$), fixando cada momento, ao nível de 5% de significância.

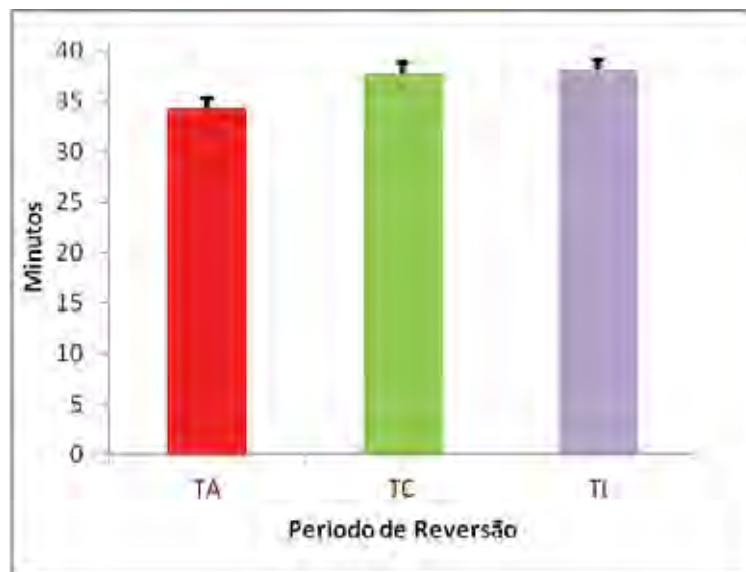


Figura 16: Representação gráfica das médias \pm desvios-padrão da variável do período de reversão (PR) em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).

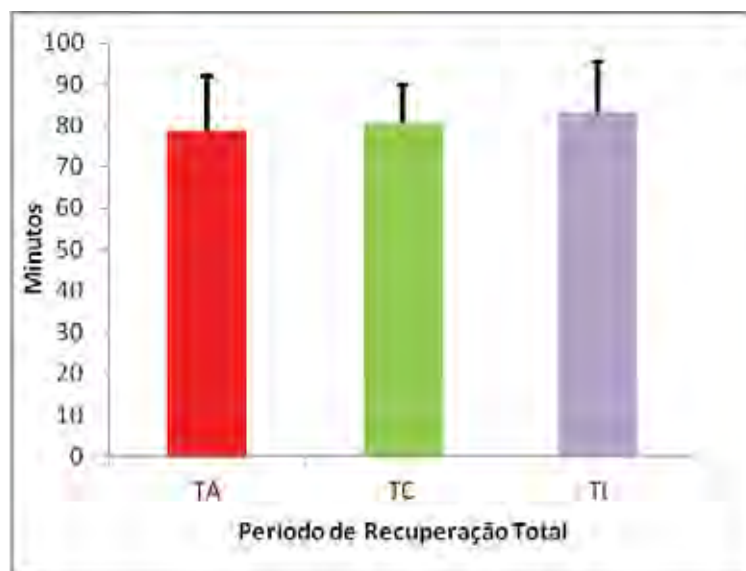


Figura 17: Representação gráfica das médias \pm desvios-padrão da variável do período de recuperação total (PRT) em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).

Associação entre Escores de Recuperação e Tratamento

Avaliador 1

Segundo o Avaliador 1, 75% dos animais do TA e do TC receberam escore “2” e 62,5% dos animais do TI receberam escore “1” (Tabela 3). Não houve diferenças significativas entre tratamentos (p 0,13).

Tabela 3: Avaliação do escore de recuperação dos tratamentos TC, TA e TI.

Escore	Tratamento Atipamezol	Tratamento Controle	Tratamento Ioimbina	Total
0	0 0%	1 12,5%	1 12,5%	2
1	2 25%	1 12,5%	5 62,5%	8
2	6 75%	6 75%	2 25%	14
Total	8	8	8	24

Avaliador 2

De acordo com o Avaliador 2, 50% dos animais do TA obtiveram escore “0” e escore “1”, 37,5% do TC receberam escore “0” e escore “1” e do TI 62,5% receberam escore “0” (Tabela 4). Não houve diferenças significativas entre tratamentos (p 0,65).

Tabela 4: Avaliação do escore de recuperação dos tratamentos TC, TA e TI.

Escore	Tratamento Atipamezol	Tratamento Controle	Tratamento Ioimbina	Total
0	4 50%	3 37,5%	5 62,5%	12
1	4 50%	3 37,5%	2 25%	9
2	0 0%	2 25%	1 12,5%	3
Total	8	8	8	24

Avaliador 3

Dos animais do TA 50% apresentaram escore “0”, 50% do TC receberam escore “2” e 62,5% dos animais do TI receberam escore “1” (Figura 5). Não houve diferenças significativas entre tratamentos (p 0,38).

Tabela 5: Avaliação do escore de recuperação dos tratamentos TC, TA e TI.

Escore	Tratamento Atipamezol	Tratamento Controle	Tratamento Ioimbina	Total
0	4 50%	2 25%	2 25%	8
1	3 37,5%	2 25%	5 62,5%	10
2	1 12,5%	4 50%	1 12,5%	6
Total	8	8	8	24

Concordância entre Avaliadores

Das doze avaliações que o avaliador 2 classificou como escore “0”, seis (50%) foram avaliadas como escore “1” pelo avaliador 1 (Tabela 6). Houve uma discordância leve não sendo estatisticamente significativa (p 0,10, Kappa 0,098).

Tabela 6: Comparação entre as avaliações do escore de recuperação dos tratamentos TC, TA e TI entre Avaliador 1 e Avaliador 2.

Avaliador 1	Escore	Avaliador 2			Total
		0	1	2	
Avaliador 1	0	2 16,67%	0 0%	0 0%	2
	1	6 50%	1 11,11%	1 33,33%	8
	2	4 33,33%	8 88,89%	2 66,67%	14
Total		12	9	3	24

Das oito avaliações que o avaliador 3 classificou como escore “0” também foram avaliadas como escore “0” pelo avaliador 2 (Tabela 7). Houve uma concordância moderada entre os avaliadores 2 e 3 ($P < 0.01$, Kappa 0.64)

Tabela 7: Comparação entre as avaliações do escore de recuperação dos tratamentos TC, TA e TI entre Avaliador 2 e Avaliador 3.

	Escore	Avaliador 3			Total
		0	1	2	
Avaliador 2	0	8	4	0	12
		100%	40%	0%	
	1	0	6	3	9
		0%	60%	24%	
	2	0	0	3	3
		0%	0%	24%	
Total		8	10	6	24

Das dez avaliações que o avaliador 3 classificou como escore “1”, seis (60%) foram avaliadas como escore “2” pelo avaliador 1 (Tabela 8). Houve uma discordância leve entre os avaliadores 1 e 3 ($P 0.31$, Kappa 0.26).

Tabela 8: Comparação entre as avaliações do escore de recuperação dos tratamentos TC, TA e TI entre Avaliador 1 e Avaliador 3.

	Escore	Avaliador 3			Total
		0	1	2	
Avaliador 1	0	2	0	0	2
		25%	0%	0%	
	1	3	4	1	8
		37,5%	40%	16,67%	
	2	3	6	5	14
		37,5%	60%	83,33%	
Total		8	10	6	24

6. Discussão

Vários pesquisadores têm investigado o uso de anestésicos em aves (Samour et al., 1984). No entanto ainda existe menos conhecimento de protocolos nessas espécies do que em mamíferos. Faz-se a associação de fármacos com intuito de prevenir os efeitos indesejáveis de um único agente, tanto no trans-anestésico como na recuperação. A associação de dexmedetomidina (25 µg/kg) e cetamina (30 mg/kg) mostrou-se uma opção satisfatória para contenção química em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*). Os valores médios e desvios-padrão do período de latência variaram entre $1,7 \pm 1,2$ e $3,7 \pm 1,1$ minutos, valores melhores aos encontrados por Santangelo et al. (2009) em milhafres que apresentaram a perda do reflexo de endireitamento aos $4 \pm 1,5$ minutos após receberem 25µg/kg de dexmedetomidina. Os papagaios foram anestesiados em uma sala isolada, longe de ruídos, com a temperatura e luminosidade controladas, além do agonista α_2 ter sido empregado em associação com a cetamina, fatores que podem ter influenciado o período de latência e o grau de sedação observados no estudo.

O protocolo utilizado produziu uma anestesia com relaxamento muscular satisfatório e um plano anestésico adequado para procedimentos clínicos de até 30 minutos de duração. Atalan et al. (2001) ao empregarem a associação medetomidina-cetamina-butorfanol observaram sedação profunda em pombos.

A redução da frequência cardíaca ao longo dos momentos obtendo diferença estatística entre os momentos.

Devido a uma combinação de efeitos inibitórios sobre o sistema parassimpático e efeitos estimuladores simpaticomiméticos sobre o coração, a cetamina isolada causa um aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Já os agonistas α_2 adrenérgicos atuam no sistema cardiovascular causando uma diminuição estatisticamente significativa na frequência cardíaca, o débito cardíaco, o fluxo aórtico, um aumento inicial da pressão arterial e da resistência periférica seguido por uma diminuição de ambos. A combinação de cetamina mais um agente agonista α_2 adrenérgico tem sido utilizadas para muitas espécies ao longo dos anos devido seu mecanismo cardiovascular compensatório (Baumgartner et al., 2010).

Redução na frequência respiratória foi também observada ao longo dos momentos, resultado semelhante ao descrito por Sadmeier et al (2000) em pombos e papagaios tratados com medetomidina.

Houve um decréscimo gradativo nos valores da temperatura cloacal ao longo dos trinta minutos de anestesia, apesar de manter a temperatura ambiente em $25,3 \pm 1,8$ °C em todos os procedimentos e do aquecimento das aves através de colchões térmicos. Lumeij et al. (2003), ao compararem as associações medetomidina-cetamina e diazepam-cetamina observaram diminuição da temperatura cloacal mais intenso e rápido no tratamento com diazepam.

Nenhum efeito adverso foi observado após a aplicação dos fármacos antagonistas α_2 , ao contrário do que foi relatado por Westcott e Reid (2002) em um casuar após aplicação de atipamezol que apresentou convulsões. Teare (1987) na aplicação de ioimbina em galinhas d'angola observou que um animal apresentou vocalização intensa durante a recuperação.

A relação de seletividade $\alpha_2:\alpha_1$ dos agonistas e antagonistas α_2 adrenérgicos em aves ainda é desconhecida, as informações disponíveis foram obtidas de experimentos realizados em mamíferos. Segundo Bacchiega e Simas (2008), a relação de seletividade da medetomidina em ratos é de 1600:1. Takluder et al. (2009) citaram em seu artigo que as seletividades do atipamezol e da ioimbina em ratos são 8526:1 e 40:1, respectivamente.

Haapalinna et al. (1997) demonstraram em ratos que o atipamezol e a ioimbina tem afinidade comparável nos subtipos α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} , e a ioimbina tem menor afinidade ao subtipo α_{2D} , o que poderia explicar algumas diferenças obtidas entre esses fármacos. Resultados semelhantes foram observados em ovelhas, em que a seletividade pelo subtipo α_{2D} foi 100 vezes superior com o atipamezol (Schwartz, 1998).

As doses recomendadas pelo fabricante do atipamezol foram calculadas com base na área de superfície corporal e a via de administração do agonista α_2 adrenérgico (Pfizer Animal Health, 2011). Em aplicações pela via intramuscular do agente agonista α_2 a dose do seu antagonista deve ser mais elevada, em comparação às administrações pela via intravenosa. Tabelas para se determinar o volume e doses adequadas para a reversão de dexmedetomidina e de medetomidina com o atipamezol, com base no peso corporal de cães estão disponíveis (Apêndice VIII). As doses de atipamezol diminuem com o aumento do peso corporal. Com base nesses dados nota-se que a dose 0,5 mg/kg de atipamezol, utilizada no estudo, encontra-se na faixa de doses recomendadas pelo fabricante para o peso corporal dos papagaios.

Os estudos pilotos compararam as doses 125 µg/kg e 0,5 mg/kg de atipamezol e 0,2 e 1 mg/kg de ioimbina para antagonizar os efeitos da dexmedetomidina (25 µg/kg) em associação com a cetamina (30 mg/kg), não sendo observadas diferenças entre os tempos de recuperação. Sandmeier et al. (2000) compararam doses 2,5 e 5 vezes superiores às de medetomidina em papagaios e pombos, verificando que essas doses foram igualmente eficazes na obtenção do antagonismo completo, suave e rápido nas duas espécies.

Heaton e Brauth (1992) observaram que utilizando ioimbina nas doses de 0,11; 0,275 e 0,44 mg/kg para antagonizar os efeitos da xilazina (10 mg/kg) em periquitos australianos não houve diferença nos momentos de recuperação, principalmente entre as doses de 0,275 e 0,44 mg/kg. A dose de 0,275 mg/kg de ioimbina aplicada 45 minutos após a administração de xilazina e cetamina reduziu o tempo de recuperação em 74% .

Os resultados deste estudo demonstraram que não haver diferenças significativas entre ioimbina (0,2 mg/kg) e atipamezol (0,5 mg/kg) e o tratamento controle em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*). Tanto a ioimbina como o atipamezol não atenuaram o tempo de recuperação anestésica. Kreeger e Seal (1986) consideraram que a ioimbina exerceu um efeito antagonista parcial sobre a cetamina, bloqueando alguns dos subtipos de receptores, o que poderia resultar em efeitos residuais do anestésico dissociativo levando a recuperação anestésica prolongada em lobos cinzentos.

Não houve diferenças significativas nas avaliações do escore de recuperação. Entre a concordância entre os avaliadores houve uma discordância leve entre o avaliador 1 com o avaliador 2 e com o avaliador 3, mas não sendo estatisticamente significativa. Houve uma concordância moderada entre o avaliador 2 com o avaliador 3.

Estatisticamente houve a mesma qualidade de recuperação entre os tratamentos.

7. Conclusões

A dexmedetomidina (25µg/kg - IM), em associação à cetamina (30 mg/kg - IM), foi eficaz na contenção química, durante trinta minutos, de papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).

Os antagonistas α_2 adrenérgicos, atipamezol e ioimbina, não foram eficazes pra antecipar o tempo de recuperação na reversão dos efeitos sedativos da dexmedetomidina associada a cetamina.

Não houve diferenças quanto a qualidade da recuperação dos animais tratados com os antagonistas e os não tratados.

8. Referências

ANTONIALLI, L. M.; SOUKI, G. Q.; TEIXEIRA, T. H. Estratégias para criação comercial de aves silvestres: o caso de uma empresa rural autorizada pelo IBAMA. Disponível em <[http: www.sober.org.br](http://www.sober.org.br)> (acessado em outubro 2011).

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

ALLEN, J. L.; OOSTERHUIS, J. E. Effect of tolazoline on xylazine-ketamine-induced anesthesia in turkey vultures. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 189, n. 9, p. 1011 – 1012, 1986.

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

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

BAGATIN, A.; GOMES, C. R.; MASELLA; M. Z.; REZER, G. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 52, n 5, p. 606 – 617, 2002.

BAUMGARTNER, C. et al., Effects of ketamine-xylazine intravenous bolus injection on cardiovascular function in rabbits. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, vol. 74, p. 200 – 208, 2010.

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

CRUZ, M. L. et al. Avaliação da importância do sistema porta-renal em papagaios (*Amazona aestiva*.) *Revista Educação Continuada CRMV – SP* . v. 4, p. 40 - 44, 2001.

DE LUCAS, J. J. et al. Pharmacokinetics of intramuscular ketamine in young ostriches premedicated with Romifidine. *Journal of Veterinary Medicine A*, v. 54, P. 48–50, 2007.

DEGERNES, L. A. et al. Ketamine-xylazine anesthesia in red-tailed hawks with antagonism by yohimbine. *Journal of Wildlife Diseases*. pp. 322-326, 1988.
FREED, D.; BAKER, B. Antagonism of xylazine hydrochloride sedation in raptors by yohimbine hydrochloride, *Journal of Wildlife Diseases*, v.25, n. 1, p. 136-138, 1989.

DOHOO, I., W. MARTIN, & H. STRYHN. *Veterinary Epidemiologic Research*. Segunda Edição. VER Inc., Charlottetown, Prince Edward Island, Canadá, 2010.

GARY WEST, D. J.; HEARD, N. C. **Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia**; In: Hawkins, M. G.; Pascoe, P. J.. **Cagebirds**, 1º edição, editora BLACKWELL, p. 269- 293, 2007.

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

GRANHOLM, M. et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 33, p. 214–223, 2006.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. Principles of sedation, analgesia and premedication. *Veterinary anaesthesia*. 10. ed. London: WB Saunders, p. 75-112, 2001.

HARRISON, G. J. **Anesthesiology**. In: _____ *Clinical Avian. Medicine and Surgery*, WB Saunders, Philadelphia, p. 549–559, 1986.

HAAPALINNA, A. et al. Evaluation of the effects of a specific α_2 -adrenoceptor antagonist, atipamezole, on α_1 - and α_2 -adrenoceptor subtype binding, brain neurochemistry and behaviour in comparison with yohimbine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, v. 356, p. 570–582, 1997.

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

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

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

KAMIBAYASHI, T.; MAZE, M. Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology*, v. 93, n. 1345 – 1349, 2000.

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

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

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

LUDDERS, J. W. Anesthesia and analgesia in laboratory animals; *American college of laboratory animal medicine series*. 2º ed. [S. I.], Cap 18, p. 490 – 492, 2001.

NATURESERVE. 2004. InfoNatura: birds, mammals, and amphibians of Latin American (Web application). Versão 3.2. Arlington, Virginia. Disponível em <<http://www.natureserve.org/infonatura>> (acessado em julho de 2009).

NORMAN, G. R.; STREINER, D. L. **Biostatísticas: the bau essentials**, 3 ed. St Louis: Mosby year book, p. 393, 2008.

PAULA, V. V. Efeito da pré-medicação em papagaios (*amazona aestiva*) com cloridrato de cetamina isolado ou associado ao diazepam sobre a indução e anestesia com sevoflurano. Dissertação (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

PFIZER ANIMAL HEALTH. Antisedan. Disponível em <<http://www.drugs.com/vet/antisedan.html>>. (acessado em novembro de 2011).

POLLOCK, C. G. et al. Sedative effects of medetomidine in pigeons (*Columba livia*) *Journal of Avian Medicine and Surgery*, v. 15, n. 2, p. 95–100, 2001.

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

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

RITCHIE, B. W.; HARRISON, G. J.; HARRISON, L. R. **Avian medicine: principles and application**. Florida, Ed. Wingers Publishing, INC, p. 1067, 1994.

SAMOUR J. H. et al. Comparative studies of the use of some injectable anaesthetic agents in birds. *The Veterinary Record*, v. 7, p. 6–11, 1984.

SANDMEIER, P. Evaluation of medetomidine for short-term immobilization of domestic pigeons (*Columba livia*) and amazon parrots (*Amazona* species). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, v. 14, n.1, p. 8–14, 2000.

SANTANGELO, B. et al. Dexmedetomidine chemical restraint of two raptor species undergoing inhalation anaesthesia. *Veterinary Research Communications*, v. 1, n. 33, p. 209 – 211, 2009.

SAS INSTITUTE. 2009. SAS/STAT User's Guide. Version 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC.

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

SINCLAIR, M. D. Review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *The Canadian Veterinary Journal*, v. 44, 2003.

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

STAHL, H. A historical perspective: development of cloridine. *Bailliere's Clinical Anesthesiology*, v. 14, p. 237 – 246, 2000.

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

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

TEARE, J. A. Antagonism of xylazine hydrochloride-ketamine hydrochloride immobilization in guineafowl (*numida meleagris*) by yohimbine hydrochloride. *Journal of Wildlife Diseases*, vol. 23, n. 2, p. 301-305, 1987.

VAN HEERDEN, J. ; KEFFEN, R. H. A preliminary investigation into the immobilising potential of a tiletamine/zolazepam mixture, medetomidate, a medetomidate and azaperone combination and medetomidine in ostriches (*Struthio camelus*). *Journal of the South African Veterinary Association*. v.62, n. 3, p. 114-117, 1991.

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

VESAL, N.; ZARE, P. Clinical evaluation of intranasal benzodiazepines, α_2 -agonists and their antagonists in canaries. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 33, p. 143–148, 2006.

VILLELA, N. B., NASCIMENTO JR, P., CARVALHO, L. R. Efeitos cardiovasculares de duas doses de dexmedetomidina. Estudo experimental em cães. *Revista brasileira de anestesiologia*, vol. 56, p. 784-796, 2003.

VIRTANEN, R.; SAVOLA, M. J.; SAANO V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral α_2 adrenoceptors by atipamezole. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, n. 297, p. 190 – 204, 1989.

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

WEST, G.; HEARD, D.; CAULKETT, N. **Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia**. Blackwell Publishing Ltda, First edition, Iowa, USA, 2007.

WESTCOTT, D.; REID, K. Use of medetomidine for capture and restraint of cassowaries (*Casuarus casuaris*). *Australian Veterinary Journal*., Vol. 80, n. 3, p. 150 – 153, 2002.

9. Anexos

A- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

1. CIÊNCIA RURAL - Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos, revisões bibliográficas e notas referentes à área de Ciências Agrárias, que deverão ser destinados com exclusividade.

2. Os artigos científicos, revisões e notas devem ser encaminhados via eletrônica e editados em idioma Português ou Inglês. Todas as linhas deverão ser numeradas e paginadas no lado inferior direito. O trabalho deverá ser digitado em tamanho A4 210 x 297mm com, no máximo, 25 linhas por página em espaço duplo, com margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5cm, fonte Times New Roman e tamanho 12. **O máximo de páginas será 15 para artigo científico, 20 para revisão bibliográfica e 8 para nota, incluindo tabelas, gráficos e figuras.** Figuras, gráficos e tabelas devem ser disponibilizados ao final do texto e individualmente por página, sendo que **não poderão ultrapassar as margens e nem estar com apresentação paisagem.**

3. O artigo científico deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão e Referências; Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição; Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão** (Modelo .doc, .pdf).

4. A revisão bibliográfica deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução; Desenvolvimento; Conclusão; e Referências. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão** (Modelo .doc, .pdf).

5. A nota deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Texto (sem subdivisão, porém com introdução; metodologia; resultados e discussão e conclusão; podendo conter tabelas ou figuras); Referências. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.** (Modelo .doc, .pdf).

6. Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no formato pdf no endereço eletrônico da revista www.scielo.br/cr.

7. Descrever o título em português e inglês (caso o artigo seja em português) - inglês e português (caso o artigo seja em inglês). Somente a primeira letra do título do artigo deve ser maiúscula exceto no caso de nomes próprios. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário. Esses devem aparecer nas palavras-chave, resumo e demais seções quando necessários.

8. As citações dos autores, no texto, deverão ser feitas com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação, conforme exemplos: Esses resultados estão de acordo com os reportados por MILLER & KIPLINGER (1966) e LEE et al. (1996), como uma má formação congênita (MOULTON, 1978).

9. As Referências deverão ser efetuadas no estilo ABNT (NBR 6023/2000) conforme normas próprias da revista.

9.1. Citação de livro: JENNINGS, P.B. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia : Saunders, 1985. 2v.

TOKARNIA, C.H. et al. (Mais de dois autores) **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus : INPA, 1979. 95p.

9.2. Capítulo de livro com autoria. GORBAMAN, A. A comparative pathology of thyroid. In: HAZARD, J.B.; SMITH, D.E. **The thyroid**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1964. Cap.2, p.32-48.

9.3. Capítulo de livro sem autoria: COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In: _____. **Sampling techniques**. 3.ed. New York : John Willey, 1977. Cap.4, p.72-90. TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. Fluidoterapia. In: _____. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. São Paulo : Roca, 1985. p.29-40.

9.4. Artigo completo: O autor deverá acrescentar a url para o artigo referenciado e o número de identificação DOI (Digital Object Identifiers), conforme exemplos abaixo:

MEWIS, I.; ULRICHS, CH. Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Sitophilus granarius* (Coleoptera: Curculionidae) and *Plodia interpunctella* (Lepidoptera: Pyralidae). **Journal of Stored Product Research**, Amsterdam (Cidade opcional), v.37, p.153-164, 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(00\)00016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(00)00016-3)>. Acesso em: 20 nov. 2008. doi: 10.1016/S0022-474X(00)00016-3.

PINTO JUNIOR, A.R. et al (Mais de 2 autores). Resposta de *Sitophilus oryzae* (L.), *Cryptolestes ferrugineus* (Stephens) e *Oryzaephilus surinamensis* (L.) a diferentes concentrações de terra de diatomácea em trigo armazenado a granel. **Ciência Rural**, Santa Maria (Cidade opcional), v. 38, n. 8, p.2103-2108, nov. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782008000800002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 25 nov. 2008. doi: 10.1590/S0103-84782008000800002.

9.5. Resumos: RIZZARDI, M.A.; MILGIORANÇA, M.E. Avaliação de cultivares do ensaio nacional de girassol, Passo Fundo, RS, 1991/92. In: JORNADA DE PESQUISA DA UFSM, 1., 1992, Santa Maria, RS. **Anais...** Santa Maria : Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, 1992. V.1. 420p. p.236.

9.6. Tese, dissertação: COSTA, J.M.B. **Estudo comparativo de algumas características digestivas entre bovinos (Charolês) e bubalinos (Jafarabad)**. 1986. 132f. Monografia/Dissertação/Tese (Especialização/ Mestrado/Doutorado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria.

9.7. Boletim:ROGIK, F.A. **Indústria da lactose**. São Paulo : Departamento de Produção Animal, 1942. 20p. (Boletim Técnico, 20).

9.8. Informação verbal: Identificada no próprio texto logo após a informação, através da expressão entre parênteses. Exemplo: ... são achados descritos por Vieira (1991 - Informe verbal). Ao final do texto, antes das Referências Bibliográficas, citar o endereço completo do autor (incluir E-mail), e/ou local, evento, data e tipo de apresentação na qual foi emitida a informação.

9.9. Documentos eletrônicos: MATERA, J.M. **Afecções cirúrgicas da coluna vertebral: análise sobre as possibilidades do tratamento cirúrgico**. São Paulo : Departamento de Cirurgia, FMVZ-USP, 1997. 1 CD.

GRIFON, D.M. Arthroscopic diagnosis of elbow displasia. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prague, Czech Republic. **Proceedings...** Prague: WSAVA, 2006. p.630-636. Acessado em 12 fev. 2007. Online. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture22/Griffon1.pdf?LA=1>

UFRGS. **Transgênicos**. Zero Hora Digital, Porto Alegre, 23 mar. 2000. Especiais. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: <http://www.zh.com.br/especial/index.htm>

ONGPHIPHADHANAKUL, B. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. **Maturitas**, (Ireland), v.34, n.2, p.179-184, Feb 15, 2000. Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: [http://www. Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm](http://www.Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm)

MARCHIONATTI, A.; PIPPI, N.L. Análise comparativa entre duas técnicas de recuperação de úlcera de córnea não infectada em nível de estroma médio. In: SEMINARIO LATINOAMERICANO DE CIRURGIA VETERINÁRIA, 3., 1997, Corrientes, Argentina. **Anais...** Corrientes : Facultad de Ciencias Veterinarias - UNNE, 1997. Disquete. 1 disquete de 31/2. Para uso em PC.

10. Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados figuras e terão o número de ordem em algarismos arábicos. A revista não usa a denominação quadro. As figuras devem ser disponibilizadas individualmente por página. Os desenhos figuras e gráficos (com largura de no máximo 16cm) devem ser feitos em editor gráfico sempre em

qualidade máxima com pelo menos 300 dpi em extensão .tiff. As tabelas devem conter a palavra tabela, seguida do número de ordem em algarismo arábico e não devem exceder uma lauda.

11. Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

12. Será obrigatório o cadastro de todos autores nos metadados de submissão. O artigo não tramitará enquanto o referido item não for atendido. Excepcionalmente, mediante consulta prévia para a Comissão Editorial outro expediente poderá ser utilizado.

13. Lista de verificação (Checklist .doc, .pdf).

14. Os artigos serão publicados em ordem de aprovação.

15. Os artigos não aprovados serão arquivados havendo, no entanto, o encaminhamento de uma justificativa pelo indeferimento.

16. Em caso de dúvida, consultar artigos de fascículos já publicados antes de dirigir-se à Comissão Editorial.

B- Trabalho enviado para Ciência Rural

O atipamezol e a ioimbina no antagonismo dos efeitos da dexmedetomidina, administrada em associação com a cetamina para a contenção química em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*)

Sharlene Leite da Silva Monteiro¹, Antonio José de Araujo Aguiar², Antonio Matos Neto³, Ademir Cassiano da Rosa⁴, Guilherme Schiess Cardoso⁵, Lídia Matsubara⁶ e Carlos Roberto Teixeira⁷,

¹Mestranda do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP - Botucatu-SP, Brasil. ²Professor Adjunto da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP - Botucatu-SP, Brasil ³Doutorando do Departamento de Clínica de Grandes Animais. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP - Botucatu-SP, Brasil ⁴Doutorando do Departamento de Anestesiologia. Faculdade de Medicina – UNESP - Botucatu-SP, Brasil ⁵Mestrando do Departamento de Anestesiologia. Faculdade de Medicina – UNESP - Botucatu-SP, Brasil ⁶Pós-doutoranda do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP - Botucatu-SP, Brasil ⁷ Professor Assistente Doutor da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP - Botucatu-SP, Brasil. sharlene_monteiro@hotmail.com

RESUMO

O presente estudo relata os efeitos causados pela contenção química com dexmedetomidina (25µg/kg) em associação com a cetamina (30 mg/kg) e compara a reversão dos efeitos da dexmedetomidina com atipamezol, na dose de 0,5mg/kg, e ioimbina, na dose 0,2 mg/kg em papagaios verdadeiro (*Amazonas aestiva*). Foram utilizados oito animais, machos, adultos e hígidos submetidos a jejum alimentar e hídrico de 2 horas. O protocolo foi aplicado pela via intramuscular no músculo peitoral superficial. Imediatamente após a sedação do animal, o mesmo foi colocado em uma mesa com colchão térmico onde eram aferidos os seguintes parâmetros: frequência cardíaca, respiratória, temperatura cloacal e pressão arterial sistólica. Estes parâmetros foram aferidos em intervalos de 10 minutos. Escorrido os 30 minutos da anestesia era aplicado 0,1 mL de solução NaCl 0,9% para o tratamento controle, dose de 0,5 mg/kg no tratamento atipamezol e dose de 0,2 mg/kg para o tratamento ioimbina administrados pela via intravenosa na veia ulnar das aves. Após a aplicação do antagonista α_2 -

adrenérgico o animal foi posicionado em uma gaiola em decúbito dorsal, quando o animal adotava o decúbito esternal era definido como período de reversão e o período de recuperação total compreendido desde a aplicação do antagonista até a total recuperação do paciente. A recuperação foi avaliada utilizando escores variando de zero (0) a dois (2) de acordo com Paula (2006). Concluiu-se que a associação cetamina e dexmedetomidina foi eficaz para contenção química em papagaios verdadeiros (*Amazonas aestiva*) permitindo a realização de procedimentos clínicos simples e de duração de até 30 minutos. A aplicação intravenosa de ioimbina e o atipamezol promoveu uma recuperação agitada e com risco de lesões em papagaios verdadeiros (*Amazonas aestiva*).

PALAVRAS-CHAVE: dexmedetomidina, antagonistas, aves, ioimbina, atipamezol, *Amazonas aestiva*

Atipamezole and yohimbine in the antagonism of dexmedetomidine effects, delivered in association with ketamine for the chemical restraint in real parrots (*Amazonas aestiva*).

ABSTRACT

This study reports the effects caused by chemical restraint with dexmedetomidine (25µg/kg) in association with ketamine (30 mg/kg) and compare the reversal of these effects between dexmedetomidine with atipamezole, at the dose of 0,5mg/kg, and yohimbine, at the dose of 0,2 mg/kg. Eight real, male, adult and healthy parrots were used; they underwent a 2 hours healthy fast. The protocol was intramuscularly applied on the superficial pectoral muscle. Immediately after the animal's sedation, it was placed on a table with a heating blanket from which the following results were measured: breathing and heart rate, cloacal temperature and systolic blood pressure. These parameters were measured at intervals of 10 minutes. After the 30 minutes of anesthesia, 0,1 mL of NaCl 0,9% was applied to the control group, the group atipamezole dose of 0,5 mg/kg and yohimbine dose of 0,2 mg/kg intravenously administered into the birds' ulnar vein. After the application of the Antagonist α_2 -adrenergic, the animal was placed into a cage in a supine position, when the animal had adopted the sternal it was defined as period of reversal and the period of full recovery

placed from the application of the Antagonist until the patient's full recovery. The recovery was scored on a scale of zero (0) to two (2) according to Paula, 2006. The study concluded that the ketamine and dexmedetomidine association was effective for chemical restraint in real parrots (*Amazonas aestiva*) enabling the implementation of simple clinical procedures lasting up to 30 minutes. The yohimbine intravenous application and atipamezole its application promoted a hectic recovery and risk of injury for real parrots (*Amazonas aestiva*).

KEYWORDS: dexmedetomidine, Antagonists, birds, yohimbine, atipamezole, *Amazonas aestiva*

INTRODUÇÃO

Para realização da maioria dos procedimentos nessas espécies, faz-se necessário o emprego de métodos de contenção química ou farmacológica. O método empregado deve garantir a realização adequada do procedimento, e principalmente, ser seguro para o paciente (HARRISON, 1986). Os anestésicos injetáveis são frequentemente utilizados, devido ao baixo custo, a facilidade de aplicação, a rapidez da indução anestésica e por não requererem equipamento específico, tanto para sua administração como para manutenção da anestesia, além do fato de não poluírem o ambiente. Porém, o tempo prolongado de recuperação anestésica, destaca-se como principal desvantagem na sua utilização, isto se deve a necessidade de metabolização hepática e eliminação renal dos fármacos (LUDDERS, 2001).

Dentre os anestésicos mais utilizados em aves, podemos destacar os agonistas α_2 -adrenérgicos. Destaca-se como maior vantagem deste fármaco o fato dos seus efeitos poderem ser revertidos com o uso de antagonistas α_2 -adrenérgicos, como o atipamezol e a ioimbina (GARY WEST; HEARD; CAULKETT, 2007). A dexmedetomidina é o mais recente agonista α_2 -adrenérgico. Em humanos, apresenta rápido início de ação

sendo metabolizado no fígado, excretado principalmente pela urina e demonstrou não induzir à depressão respiratória importante, mesmo quando usada em grandes concentrações. Por apresentar ação no sistema nervoso central (SNC) a dexmedetomidina têm a propriedade de reduzir a necessidade de fármacos anestésicas (BAGATINI, 2002).

O atipamezol é altamente eficaz no antagonismo dos efeitos dos agentes agonistas α_2 -adrenérgicos, como a medetomidina e a xilazina, mesmo quando estes estão associados à cetamina ou a tiletamina (POLLOCK et al., 2001). A reversão com a ioimbina se dá de maneira rápida e eficiente, podendo ser utilizada como opção de antagonismo dessa classe de fármacos (FREED; BAKER, 1989).

Alguns procedimentos são relativamente curtos comparados com a duração da anestesia. Exemplo disso, quando se emprega um agente agonista- α_2 e um agente dissociativo, levando ao estresse térmico e metabólico desnecessário para o animal, por isso a importância de se possuir fármacos que revertam sua ação causando uma recuperação mais rápida para o paciente (KILANDER; WILLIAMS, 1992). Tanto os papagaios de cativeiro quanto os de vida livre, quando anestesiados apresentam-se vulneráveis, podendo estar sob estresse, impedidos de escapar de predadores e expostos a condições ambientais potencialmente adversas tais como o calor, vento e a chuva. Por isso, apontamos que a recuperação anestésica deve ser realizada o mais rápido possível de modo a reduzir estes riscos, além de reverter os efeitos depressores de uma anestesia.

O objetivo do estudo foi descrever os efeitos e a aplicabilidade da associação de dexmedetomidina e cetamina na contenção química em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*). Além disso, avaliar o atipamezol e a ioimbina no antagonismo dos efeitos sedativos da dexmedetomidina, administrada em associação à cetamina,

comparando os tempos de reversão e de recuperação total, e as qualidades das recuperações anestésicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Área do estudo- O estudo foi conduzido entre 2010 e 2011 na faculdade de medicina veterinária e zootecnia (FMVZ), UNESP, Campus de Botucatu- São Paulo, Brasil. Aprovado pela Câmara de ética em Experimentação Animal da FMVZ-UNESP. Protocolo nº 63/2010 CEUA

1º Experimento Piloto - Foram utilizados seis papagaios verdadeiros, machos, adultos e hígidos (comprovado através de exames clínicos e laboratoriais) para avaliar a dose de dexmedetomidina necessária para causar uma sedação de 30 minutos de duração. Primeiro foi utilizada a dose de 25µg/kg, onde dois animais não obtiveram sedação suficiente para manter o decúbito dorsal. Na dose de 30 µg/kg esses dois animais também não mantiveram o decúbito dorsal, enquanto que os outros animais tiveram uma sedação profunda. Então optamos em retirar do estudo os dois animais, substituindo por outros dois animais nos quais testaram a dose de 25 µg/kg e foi obtido uma sedação onde mantiveram o decúbito dorsal por 30 minutos. Sendo assim, optamos pela dose de 25µg/kg de dexmedetomida e 30 mg/kg de cetamina

Condicionamento dos animais – Foram utilizados oito papagaios verdadeiros (*Amazonas aestiva*) com peso de 423,7 ± 29,2 (média ± desvio padrão) gramas, machos, adultos Todos os animais ficaram alojados em recinto individual contendo água fresca à vontade, ração comercial fornecida pela manhã, e frutas variadas oferecidas no período vespertino. Os animais ficaram sob os cuidados dos pesquisadores, onde foram observadas diariamente as condições gerais do ambiente e do comportamento. Dentro de 30 dias do início do estudo, a higidez dos animais foi atestada por meio de exame

clínico e testes laboratoriais (hemograma, perfil bioquímico hepático e renal e exame de fezes) com resultados dentro dos limites de normalidade.

Preparo pré-anestésico - Os animais foram submetidos a jejum alimentar e hídrica de 2 horas. Os animais eram devidamente contidos com luvas de couro e em seguida era aplicada por via intramuscular no músculo peitoral superficial 25 µg/kg de dexmedetomidina (Precedex®, Abbott Laboratórios do Brasil Ltda) e 30 mg/kg de cetamina (Vetaset®, Fort Dodge Animal Health), as aplicações eram feitas pela mesmo indivíduo não ciente do tratamento instituído.

Período anestésico - Imediatamente após a sedação do animal, o mesmo era colocado em uma mesa com colchão térmico onde era aferido frequência cardíaca (FC) respiratória (*f*), temperatura cloacal (TC) e pressão arterial sistólica (PAS) pelo método não-invasivo com a utilização de um Doppler ultra-sônico (Doppler Vascular Eletrônico DV 10- Microem) com o seu sensor posicionado sobre a artéria safena e o manguito neonatal aplicado em volta do terço médio da região femoral. Estes parâmetros serão aferidos em intervalos de 10 minutos.

Delineamento experimental – Em um delineamento experimental oculto aleatorizado, os animais foram divididos em três grupos. O tratamento controle (TC) que após 30 minutos da aplicação da associação de dexmedetomidina e cetamina, era aplicado 0,1 mL de solução de NaCl 0,9% administrado pela via intravenosa na veia ulnar das aves. E os tratamentos atipamezol (Antisedan®, Pfizer Saúde Animal) - TA e ioimbina (Powervet® LTDA, São Paulo-Brasil) – TI onde era utilizado o mesmo protocolo anestésico, e após 30 minutos de sua aplicação administrados pela via intravenosa cloridrato de ioimbina na dose 0,2 mg/kg e cloridrato de atipamezol na dose de 0,5 mg/kg, respectivamente. Os tratamentos foram administrados por um único indivíduo não ciente do grupo estudado. O tempo de 30 minutos da sedação foi obtido através de

pilotos e comparados com estudos já existentes. O intervalo entre tratamentos era de 15 dias. As aplicações dos tratamentos eram executadas quando as aves apresentavam-se imóveis, em caso de movimentação antes da reversão anestésica, o procedimento era repetido após 15 dias.

Avaliação da recuperação - Após a aplicação do antagonista α_2 adrenérgico o animal era colocado em um viveiro sextavado de tamanho 60X150X75 em decúbito dorsal e uma câmera era posicionada para gravar toda a recuperação do animal. Quando o animal adotava o decúbito esternal era definido como período de reversão (PR) e o período de recuperação total (PRT) compreendido desde a aplicação do antagonista até a total recuperação do paciente, demonstrada por posição bípede em equilíbrio sobre o poleiro da gaiola e estado normal de atenção. Era controlada a luminosidade e a temperatura da sala até total recuperação do animal. Uma única pessoa ficava na sala avaliando o animal, não ciente do tratamento aplicado.

A recuperação foi avaliada utilizando escores variando de zero (0) a dois (2) de acordo com as seguintes observações: Ótimo = Escore (2): animal calmo sem excitações e vocalização; Bom = Escore (1): despertar calmo, mas tentando se posicionar em estação batendo as asas; Ruim = Escore (0): despertar agitado, com bater das asas e vocalizando (Paula, 2006).

Análise estatística- Na variável tempo foi utilizado o teste Kruskal-Wallis para comparação dos grupos. Este teste foi utilizado, pois consideramos que os 3 grupos são independentes (não existe efeito residual da droga). Em relação a concordância no escore de recuperação entre o padrão ouro e os demais avaliadores foi utilizado o coeficiente de associação de kappa ponderado (NORMAN; STREINER, 2008). As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quanto a variável tempo não houve diferenças significativas entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1: Mediana, máximo e mínimo da variável Tempo segundo os grupos e momentos analisados.

Grupos	Momentos	
	PR	PRT
Grupo Controle	40 (8+67) a	73 (62+145) a
Grupo ATI	39,5 (0+71) a	82,5 (9+141) a
Grupo IOI	33 (8+74) a	74,5 (42+145) a

Duas medianas seguidas de letras minúsculas iguais não diferem quanto aos respectivos grupos ($p>0,05$), fixando cada momento, ao nível de 5% de significância.

Em relação ao grau de concordância entre os avaliadores, proporcionalmente o avaliador 2 teve mais concordância com o avaliador *gold* que o avaliador 1 que teve uma discordância leve (Tabela 2).

Tabela 2 – Relação de grau de concordância do escore de recuperação.

Contagens	Avaliador 1				Avaliador 2			
	Freq	prop	LI	LS	Freq	prop	LI	LS
Grau de Concordância								
Concordância	5	0,208	0,0459	0,3708	11	0,458	0,259	0,6577
Discordância Leve	15	0,625	0,4313	0,8187	10	0,417	0,2194	0,6139
Discordância forte	4	0,167	0,0176	0,3158	3	0,125	0,000	0,2573
Total	24	1,000			24	1,000		

Nenhum efeito adverso foi encontrado após aplicação dos antagonistas como o caso de Westcott e Reid (2002) onde um casuare após aplicação de atipamezol apresentou convulsões precisando ser imobilizado para evitar lesões. Teare (1987) na aplicação de ioimbina em galinhas d'angola observou que um animal apresentou vocalização intensa durante a recuperação.

A relação de seletividade $\alpha_2:\alpha_1$ dos agonistas e dos antagonistas α_2 -adrenérgicos para as aves ainda é uma incógnita, o que sabemos dessa relação foi descrito através de experimentos realizados em mamíferos. Segundo Bacchiega e Simas (2008), a relação de seletividade da medetomidina em ratos é de 1600:1 e Takluder et al (2009) afirma na revisão de literatura em seu artigo que a seletividade do atipamezol e ioimbina seria 8526:1, 40:1, respectivamente.

Haapalinna et al (1997) demonstrou em ratos que o atipamezol e a ioimbina tem afinidade comparável para os subtipos α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} , e a ioimbina tem menor afinidade ao subtipo α_{2D} , isso poderia explicar algumas diferenças obtidas entre esses fármacos. Resultados semelhantes foram observados em ovelhas, nas quais a seletividade pelo subtipo α_{2D} foi 100 vezes maior para o atipamezol (SCHWARTZ, 1998).

As doses recomendadas pelo fabricante do atipamezol foram calculadas com base na área de superfície corporal e a via de administração do agonista α_2 adrenérgico (PFIZER ANIMAL HEALTH, 2011). Em aplicações pela via intramuscular do agente agonista α_2 a dose do seu antagonista deve ser mais elevada, em comparação às administrações pela via intravenosa. Tabelas para se determinar o volume e doses adequadas para a reversão de dexmedetomidina e de medetomidina com o atipamezol, com base no peso corporal de cães estão disponíveis (Tabela 3). As doses de atipamezol diminuem com o aumento do peso corporal. Com base nesses dados nota-se que a dose 0,5 mg/kg de atipamezol, utilizada no estudo, encontra-se na faixa de doses recomendadas pelo fabricante para o peso corporal dos papagaios.

Tabela 3 - Valores da frequência cardíaca (batimentos/minuto) em quatro momentos de avaliação (M0, M10, M20 e M30), após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 µg/kg - IM) associado a cetamina (30 mg/kg - IM) em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*)

Animal	M-0	M-10	M-20	M-30
1	104	88	88	80
1	124	104	84	80
1	160	120	92	88
2	144	120	104	104
2	144	104	112	108
2	120	108	100	96
3	132	136	112	104
3	160	120	108	108
3	180	124	108	96
4	116	100	80	72
4	128	108	84	84
4	128	104	88	80
5	124	104	92	92
5	104	104	92	80
5	148	108	88	80
6	152	125	112	104
6	140	120	108	112
6	140	120	100	96
7	180	120	108	100
7	140	140	116	104
7	172	116	96	96
8	136	96	80	76
8	132	100	88	80
8	132	108	96	92

Sandmeier et al (2000) que comparou as doses 2,5 e 5 vezes a de medetomidina para a dose do atipamezol em papagaios e pombos e verificou que essas doses foram igualmente eficazes e todos os animais obtiveram um antagonismo completo, suave e rápido.

Heaton e Brauth (1992) observaram que utilizando ioimbina nas doses de 0,11, 0,275 e 0,44 mg/kg para antagonizar os efeitos da xilazina (10 mg/kg) em periquitos não houve diferença nos momentos de recuperação, principalmente entre as doses de 0,275 e 0,44 mg/kg. A dose de 0,275 mg/kg de ioimbina aplicada 45 minutos após a administração de xilazina e cetamina reduziu o tempo de recuperação em 74% .

Os resultados deste estudo demonstraram que não haver diferenças significativas entre ioimbina (0,2 mg/kg) e atipamezol (0,5 mg/kg) e o tratamento controle em

papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*). Tanto a ioimbina como o atipamezol não atenuaram o tempo de recuperação anestésica. Kreeger e Seal (1986) consideraram que a ioimbina exerceu um efeito antagonista parcial sobre a cetamina, bloqueando alguns dos subtipos de receptores, o que poderia resultar em efeitos residuais do anestésico dissociativo levando a recuperação anestésica prolongada em lobos cinzentos. Outros estudos seriam necessários para verificar esse efeito em aves, o que poderia justificar o tempo de recuperação total desse experimento ter sido semelhante entre os tratamentos.

Segundo os avaliadores, no tratamento controle os animais obtiveram uma melhor recuperação. Um maior número de animais do tratamento atipamezol obteve um despertar agitado com bater de asas. No tratamento ioimbina o maior número de animais obteve um despertar calmo, mas batendo as asas para tentar se posicionar. Nenhuma dessas formas de recuperação é desejável, pois aumenta o risco de ocorrência de lesões e poderia ter sido ocasionada por um eventual efeito residual da cetamina.

Os antagonistas foram aplicados 30 minutos após a aplicação do protocolo anestésico, esse tempo foi obtido através de estudos pilotos onde primeiro tentou-se manter a sedação por 40 minutos, porém os animais apresentavam reflexos aos 35 minutos, esse resultado está de acordo com Ricthie et al (2004) que afirma que a duração típica da anestesia com cetamina é de 10 a 30 minutos com recuperação de aproximadamente 30 minutos.

Mais estudos teriam que ser realizados para confirmar se essa recuperação agitada após a aplicação dos antagonistas poderia ser em virtude de um efeito residual da cetamina.

AGRADECIMENTOS

a todos que me ajudaram na elaboração dessa pesquisa, Bolsa CAPES, ESTATÍSTICO .

REFERENCIAS

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

BAGATIN, A.; GOMES, C. R.; MASELLA; M. Z.; REZER, G. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 52, n 5, p. 606 – 617, 2002.

FREED, D.; BAKER, B. Antagonism of xylazine hydrochloride sedation in raptors by yohimbine hydrochloride, *Journal of Wildlife Diseases*, v.25, n. 1, p. 136-138, 1989.

GARY WEST, D. J.; HEARD, N. C. **Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia**; In: Hawkins, M. G.; Pascoe, P. J.. **Cagebirds**, 1º edição, editora BLACKWELL, p. 269- 293, 2007.

HARRISON, G. J. **Anesthesiology**. In: _____ Clinical Avian. Medicine and Surgery, WB Saunders, Philadelphia, p. 549–559, 1986.

HAAPALINNA, A. et al. Evaluation of the effects of a specific α_2 -adrenoceptor antagonist, atipamezole, on α_1 - and α_2 -adrenoceptor subtype binding, brain neurochemistry and behaviour in comparison with yohimbine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, v. 356, p. 570–582, 1997.

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

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

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

LUDDERS, J. W. Anesthesia and analgesia in laboratory animals; *American college of laboratory animal medicine series*. 2º ed. [S. I.], Cap 18, p. 490 – 492, 2001.

NORMAN, G. R.; STREINER, D. L. **Biostatísticas: the bau essentials**, 3 ed. St Louis: Mosby year book, p. 393, 2008.

PAULA, V. V. Efeito da pré-medicação em papagaios (*amazona aestiva*) com cloridrato de cetamina isolado ou associado ao diazepam sobre a indução e anestesia com sevoflurano. Dissertação (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

PFIZER ANIMAL HEALTH. Antisedan. Disponível em <<http://www.drugs.com/vet/antisedan.html>>. (acessado em novembro de 2011).

POLLOCK, C. G. et al. Sedative effects of medetomidine in pigeons (*Columba livia*) *Journal of Avian Medicine and Surgery*, v. 15, n. 2, p. 95–100, 2001.

RITCHIE, B. W.; HARRISON, G. J.; HARRISON, L. R. **Avian medicine: principles and application**. Florida, Ed. Wingers Publishing, INC, p. 1067, 1994.

SANDMEIER, P. Evaluation of medetomidine for short-term immobilization of domestic pigeons (*Columba livia*) and amazon parrots (*Amazona* species). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, v. 14, n.1, p. 8–14, 2000.

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

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

TEARE, J. A. Antagonism of xylazine hydrochloride-ketamine hydrochloride immobilization in guineafowl (*numida meleagris*) by yohimbine hydrochloride. *Journal of Wildlife Diseases*, vol. 23, n. 2, p. 301-305, 1987.

WESTCOTT, D.; REID, K. Use of medetomidine for capture and restraint of cassowaries (*Casuaris casuaris*). *Australian Veterinary Journal.*, Vol. 80, n. 3, p. 150 – 153, 2002.

Valores Individuais dos parâmetros observados

Apêndice II – Valores de períodos de latência (minutos) após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 µg/kg - IM) associado a cetamina (30 mg/kg - IM) em oito papagaios verdadeiros.

Animal	Latência (minutos)
1	2
1	2
1	3
2	4
2	3
2	2
3	3
3	3
3	2
4	1
4	3
4	4
5	5
5	2
5	3
6	3
6	2
6	2
7	3
7	5
7	3
8	1
8	3
8	1

Apêndice III – Valores da frequência cardíaca (batimentos/minuto) em quatro momentos de avaliação (M0, M10, M20 e M30), após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 µg/kg - IM) associado a cetamina (30 mg/kg - IM) em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*)

Animal	M-0	M-10	M-20	M-30
1	104	88	88	80
1	124	104	84	80
1	160	120	92	88
2	144	120	104	104
2	144	104	112	108
2	120	108	100	96
3	132	136	112	104
3	160	120	108	108
3	180	124	108	96
4	116	100	80	72
4	128	108	84	84
4	128	104	88	80
5	124	104	92	92
5	104	104	92	80
5	148	108	88	80
6	152	125	112	104
6	140	120	108	112
6	140	120	100	96
7	180	120	108	100
7	140	140	116	104
7	172	116	96	96
8	136	96	80	76
8	132	100	88	80
8	132	108	96	92

Apêndice IV – Valores da pressão arterial sistólica (mmHg) em quatro momentos de avaliação (M0, M10, M20 e M30), após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 µg/kg - IM) associado a cetamina (30 mg/kg - IM) em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*)

Animal	M-0	M-10	M-20	M-30
1	110	80	160	170
1	120	100	130	150
1	69	93	120	145
2	130	120	125	160
2	170	170	175	170
2	170	170	80	120
3	160	150	150	165
3	150	139	130	130
3	174	160	153	140
4	160	160	160	150
4	130	100	105	110
4	180	170	180	190
5	150	150	170	180
5	160	150	140	130
5	120	130	140	145
6	140	145	130	140
6	143	120	122	120
6	140	130	120	122
7	132	80	100	130
7	138	123	130	140
7	80	90	90	85
8	150	145	130	150
8	150	153	140	142
8	170	150	120	160

Apêndice V – Valores da frequência respiratória (movimentos/minuto) em quatro momentos de avaliação (M0, M10, M20 e M30), após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 µg/kg - IM) associado a cetamina (30 mg/kg - IM) em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*)

Animal	M-0	M-10	M-20	M-30
1	28	20	20	20
1	44	44	24	24
1	32	28	20	16
2	36	36	32	32
2	28	24	24	24
2	40	40	44	36
3	28	20	20	20
3	20	20	20	20
3	28	20	16	16
4	20	16	12	12
4	20	16	16	20
4	20	20	12	12
5	28	20	24	16
5	20	20	20	16
5	20	20	16	16
6	28	28	28	28
6	60	32	24	28
6	32	28	32	28
7	32	28	28	24
7	28	24	32	28
7	44	44	32	32
8	28	24	20	16
8	24	20	16	16
8	28	29	16	12

Apêndice VI – Valores da temperatura cloacal (°C) em quatro momentos de avaliação (M0, M10, M20 e M30), após a administração de cloridrato de dexmedetomidina (25 µg/kg - IM) associado a cetamina (30 mg/kg - IM) em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*)

Animal	M-0	M-10	M-20	M-30
1	41,5	41,5	40,3	40
1	40,5	40	39,9	39,6
1	40,8	40	39	37,4
2	40,2	40,4	39,7	40,5
2	41,1	40,3	38,5	39,5
2	40,9	40,5	39,1	40
3	41,5	41	40,2	39,9
3	40,9	40,5	39,7	39,8
3	42,1	41,6	40,9	41,2
4	39,4	39	39	39
4	41,6	40,4	40	39,5
4	40,7	38,6	38,2	-
5	40,6	40,2	39,4	39,1
5	40,5	40,2	39,5	39,4
5	40,9	40	39,3	38,8
6	40,5	40,7	40,5	39,8
6	41,7	40,9	39,9	39,7
6	40,4	41,2	41,5	40,5
7	41,4	40,5	39,5	39
7	41,8	40,5	39,8	38,7
7	40,1	39,4	38,8	38,8
8	40,6	40,8	39,6	39,7
8	40,3	39,3	39,1	38,2
8	41,5	40,4	40,1	39,6

Apêndice VII – Valores do tempo em minutos do período de reversão (PR), período de empoleiramento(PE) e período de recuperação total (PRT) após a administração dos três tratamentos em oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).

	Animal	PR	PE	PRT
Grupo Controle	1	56	62	118
	2	38	67	105
	3	42	72	114
	4	14	78	92
	5	45	67	112
	6	8	78	86
	7	67	145	212
	8	33	74	107
Grupo Atipamezol	1	43	71	114
	2	62	141	203
	3	0	9	9
	4	71	80	151
	5	51	101	152
	6	0	86	86
	7	36	57	93
	8	11	85	96
Grupo Ioimbina	1	74	80	154
	2	25	72	97
	3	27	77	104
	4	66	123	189
	5	39	42	81
	6	8	57	65
	7	44	145	189
	8	22	70	92

Apêndice VIII – Tabela mostrando a dosagem de atipamezol para a reversão da dexmedetomidina ou medetomidina aplicadas pela via intramuscular.

Peso (lb)	Peso (kg)	Dose (mcg/kg)	Volume (ml)
4-7	2-3	400	0,15
7-9	3-4	350	0,2
9-11	4-5	300	0,3
11-22	5-10	250	0,4
22-29	10-13	230	0,5
29-33	13-15	210	0,6
33-44	15-20	200	0,7
44-55	20-25	180	0,8
55-66	25-30	170	0,9
66-73	30-33	160	1,0
73-81	33-37	150	1,1
81-99	37-45	145	1,2
99-110	45-50	140	1,3
110-121	50-55	135	1,4
121-132	55-60	130	1,5
132-143	60-65	128	1,6
143-154	65-70	125	1,7
154-176	70-80	123	1,8
> 176	> 80	120	1,9