

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**EFEITOS DE BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES NÃO
DESPOLARIZANTES EM JABUTI – *Chelonoidis carbonaria***

Lorena Borges Alves
Médica Veterinária

UBERLÂNDIA – MINAS GERAIS - BRASIL

2015

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**EFEITOS DE BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES NÃO
DESPOLARIZANTES EM JABUTI – *Chelonoidis carbonaria***

Lorena Borges Alves

Orientador: Prof. Dr. André Luiz Quagliatto
Santos

Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Ciências Veterinárias da
Faculdade de Medicina Veterinária – UFU,
como requisito parcial para obtenção do título
de Doutor em Ciências Veterinárias (Saúde
Animal).

UBERLÂNDIA – MINAS GERAIS – BRASIL

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

A474e

2015

Alves, Lorena Borges, 1986-

Efeitos de bloqueadores neuromusculares não despolarizantes em
jabuti – chelonoidis carbonaria / Lorena Borges Alves. - 2015.

46 f. : il.

Orientador: André Luiz Quagliatto Santos.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.

Inclui bibliografia.

1. Ciências veterinárias - Teses. 2. Bloqueadores neuromusculares -
Teses. 3. Réptil - América do Sul - Teses. 4. Produtos químicos - Efeito
fisiológico - Teses. I. Santos, André Luiz Quagliatto. II. Universidade
Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências
Veterinárias. III. Título.

CDU: 619

EPÍGRAFE

*“Procure ser uma pessoa de valor,
em vez procurar ser uma pessoa de sucesso.
O sucesso é consequência...”*

Albert Einstein

DEDICATÓRIA

A Deus que me possibilitou ser quem sou hoje.

Agradeço muito pela vida, oportunidades, sabedoria
e por Ele ter escolhido pessoas tão especiais para conviver comigo.

Agradeço ainda, pelo maravilhoso dom de ser veterinária.

Por essa e tantas outras Graças concedidas,
ofereço essa conquista exclusivamente à ELE.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha **mãe** que foi a maior responsável pela pessoa que sou hoje. Agradeço ainda por ter sido meu suporte sempre, mesmo nos momentos mais difíceis.

Ao meu **pai** que sempre foi meu exemplo de persistência e força de vontade.

A minha irmã **Andréa** que mesmo distante estava sempre me apoiando.

Ao meu irmão **César Filho**, que superou o medo de rãs, para poder me ajudar nas filmagens dos trabalhos apresentados nos seminários.

Ao meu **esposo**, que durante essa jornada foi meu companheiro e me deu o melhor presente da minha vida, meu filho Thomás.

Ao meu filho **Thomás**, que mesmo me tomado algumas noites de sono, foi e é, o maior incentivador para que eu me torne uma pessoa melhor.

Ao meu querido professor **André Luiz Quagliatto Santos**, que sem dúvida alguma foi muito mais que um orientador. Foi quem me acolheu e incentivou, quando eu estava quase desistindo. Agradeço muito, de coração; e espero que nossa amizade seja eterna.

A minha avó **Adelina** e minha sogra **Iára**, que dedicaram várias de suas manhãs para cuidar do meu filho, enquanto eu estava na Universidade.

Aos **funcionários do LAPAS**, que de forma indireta auxiliaram para que tudo ocorresse da melhor forma possível.

Ao **CNPQ** por contribuir financeiramente com a bolsa de doutorado.

E aos **jabutis**, que involuntariamente contribuíram para o desenvolvimento da ciência.

SUMÁRIO

	Página
CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	11
1 Introdução.....	11
2 Revisão de Literatura.....	12
2.1 Características e Classificação dos répteis	12
2.2 Ordem <i>Chelonia</i>	13
2.3 O Jabuti	15
2.4 Bloqueadores Neuromusculares	17
2.4.1. Agentes Bloqueadores não despolarizantes.....	17
2.4.2 Rocurônio.....	18
2.4.3 Pancurônio	20
2.4.4 Atracúrio	22
2.5 Reversão farmacológica do bloqueio neuromuscular.....	23
Referências.....	24
CAPÍTULO 02. USO DE ROCURÔNIO EM JABUTI - <i>Chelonoidis carbonaria</i> (SPIX, 1824)	28
CAPÍTULO 03. USO DE PANCURÔNIO EM JABUTI - <i>Chelonoidis carbonaria</i> (SPIX, 1824).....	37
CAPÍTULO 04. USO ATRACÚRIO EM JABUTI - <i>Chelonoidis carbonaria</i> (SPIX, 1824).....	48

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 01. Alguns exemplos de répteis vivos (classe Reptilia). Todos reduzidos, não na mesma escala. A- Jacaré (Ordem Crocodilia); B - Cagado (Ordem Testudines); C- Jibóia (Ordem Squamata); e D- Iguana (Ordem Squamata).....	13
Figura 02. Observe o jabuti piranga (<i>Chelonoidis carbonaria</i>). Verifique seu corpo coberto pela carapaça e seu plastrão côncavo, sugestivo de macho (seta) na parte inferior. Observe as manchas vermelhas, que caracteriza a espécie.....	16
Figura 03. Estrutura química do rocurônio	18
Figura 04. Estrutura química do pancurônio	20
Figura 05. Estrutura química do atracúrio.....	22
Figura 01. Jabuti submetido à administração de rocurônio na dose de 0,25 mg/kg. Observe que quando virado, o animal mantém a movimentação dos membros na tentativa de voltar a posição normal.....	34
Figura 01. Note o relaxamento cloacal, que foi verificado nos dois grupos submetidos a administração do pancurônio. Note ainda, que o animal não apresenta movimentação dos membros, caracterizando a perda da relação de endireitamento.....	44
Figura 02. Avaliação do reflexo pupilar.....	43
Figura 01. Jabuti sendo submetido ao teste de sensibilidade dolorosa. Note o pinçamento do membro pélvico.....	44

RESUMO

A contenção farmacológica de quelônios para anamnese de rotina, procedimentos diagnósticos ou terapêuticos é frequentemente requeridos em zoológicos ou atendimentos a animais selvagens e exóticos, e em criatórios. O presente estudo verificou os efeitos do rocurônio (0,25 e 0,5 mg/ kg/ IM), do pancurônio (0,02 e 0,04 mg/ kg/ IM) e do atracúrio (0,6 e 0,8 mg/ kg/ IM) sobre a frequência cardíaca, respiratória, reflexo palpebral, pupilar, relaxamento cloacal, reflexo de endireitamento, movimentação e sobre a sensibilidade dolorosa dos jabutis. Para isso foram utilizados 60 jabutis, distribuídos em três grupos. Cada grupo de 20 jabutis foi submetido a um fármaco diferente. Para reversão do efeito dos bloqueadores, foi utilizado a neostigmina (0,07 mg/ kg/ IM).

A administração de rocurônio provoca queda na frequência respiratória, sem causar apnéia. Não afeta a frequência cardíaca, nem os reflexos pupilares e palpebrais. Na dose de 0,25 mg/ kg provoca paralisia na locomoção, porém não produz o relaxamento muscular completo. Com 0,5 mg/ kg nota-se além da paralisia, o relaxamento muscular completo e a facilidade de manipulação.

O pancurônio provoca queda na frequência respiratória, podendo ocasionar apnéia na dosagem de 0,04 mg/kg; contudo não afeta significativamente a frequência cardíaca. Tanto na dose de 0,02 mg/ kg quanto na dose de 0,04mg/ kg provoca perda da relação de endireitamento, facilidade de manipulação e inibe a locomoção.

O atracúrio não provoca alterações estatisticamente significantes na frequência respiratória, cardíaca, relaxamento cloacal, reflexo pupilar e palpebral, nem no relaxamento muscular, reflexo de endireitamento ou na locomoção e sensibilidade dolorosa dos animais.

Palavras-chave: Bloqueadores neuromusculares. Contenção. Jabuti Piranga.

ABSTRACT

The pharmacological contention of turtles for routine anamnesis, diagnostics or therapeutic procedures is often required in zoos or in supporting wild and exotic animals. This study aimed to evaluate the effects of: rocuronium (0.25 and 0.5 mg/ kg/ IM), pancuronium (0.02 and 0.04 mg/ kg/ IM) and atracurim (0.6 and 0.8 mg/ kg/ IM) on heart and breathing rates; eyelid and pupillary reflexes, cloacal relaxation, straightening reflex, movements and painful sensibility. Around 60 tortoises were used and divided into three groups. Each group was composed from 20 animals subjected to a different drug. To reverse the effect of blocking, neostigmine was used (0.07 mg/ kg/ IM). The administration of rocuronium decreased respiratory rate without causing apnea. Neither the heart rate, nor eyelid and pupillary reflexes were affected. The administration of 0.25 mg/kg paralyzed movements, although a complete muscle relaxation was not observed. With 0.5 mg/kg beyond paralysis, a complete muscular relaxation and easiness in manipulation the animals were noted. The pancuronium decreased respiratory rate and may cause apnea at 0.04 mg/kg; while heart rate was not significantly affected. In both 0.02 mg/kg and 0.04 m/kg it caused loss on the straightening reflex, easiness in manipulation of the animals still, locomotion was inhibited. Atracurium did not statistically changed breathing and heart rate, cloacal relaxation, eyelid and pupillary reflexes, muscle relaxation, straightening reflex, animal locomotion neither painful sensibility.

Keywords: *Chelonoidis carbonaria*. Contention. Neuromuscular blockers.

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1. Introdução

Muitas espécies de quelônios apresentam taxas de crescimento baixas e requerem períodos longos para atingir a maturidade, características que predispõem uma espécie ao risco de extinção, principalmente quando as condições variáveis aumentam a mortalidade dos adultos ou reduzem drasticamente o recrutamento de jovens para a população (BURKE et al., 1993; GIBBONS, 1994; SWINGLAND; KLEMENS, 1989). Sabe-se que das 290 espécies conhecidas, 166 estão vulneráveis ou em risco de extinção (RAPHAEL, 2003).

A América do Sul possui 20% das espécies de quelônios do mundo (SOUZA, 2004), sendo que na fauna brasileira destacam-se as tartarugas-do-mar, as tartarugas da Amazônia, os jabutis, os tracajás e as muçuãs (CARVALHO, 2004).

O jabuti é um réptil terrestre originário de regiões secas e quentes, sendo encontrado principalmente em zonas tropicais da América do Sul (PRITCHARD, 1979). No território brasileiro há duas espécies de jabutis, a *Chelonoidis carbonaria* e a *Chelonoidis denticulata* (CARVALHO, 2004).

Estes animais são protegidos pelo IBAMA (Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis) e como todos os animais silvestres, requerem autorização especial para serem criados em cativeiro. Entretanto, mesmo se tratando de um animal silvestre, o jabuti tem se destacado como animal de estimação (CARVALHO, 2004). Essa criação fora do seu habitat natural provoca diversas alterações que não seriam comuns quando em vida livre (MESSONIER, 1996).

De acordo com Bienzle e Boyd (1992), a contenção farmacológica de quelônios para anamnese de rotina, procedimentos diagnósticos ou terapêuticos é frequentemente requeridos em zoológicos ou atendimentos a animais selvagens e exóticos e em criatórios. Todavia não há estudos que descrevam o uso de bloqueadores neuromusculares em jabutis.

Os bloqueadores neuromusculares não despolarizantes atuam como antagonistas competitivos dos receptores da ACh (acetilcolina) situados na placa terminal (RANG et al., 2007) e parece que alguns agentes também bloqueiam auto-receptores pré-sinápticos, inibindo, dessa forma, a liberação de ACh durante a estimulação repetitiva do nervo motor (PRIOR et al., 1995).

O presente estudo objetivou verificar os efeitos do pancurônio, atracúrio e rocurônio (bloqueadores neuromusculares não despolarizantes) sobre a frequência cardíaca, respiratória, reflexo palpebral, pupilar, relaxamento cloacal, reflexo de endireitamento, movimentação e sobre a sensibilidade dolorosa dos jabutis.

2. Revisão de literatura

2.1 Características e classificação dos répteis

Os répteis constituem um grupo de vertebrados bastante diversificado, com as primeiras formas encontradas no registro fossilífero proveniente de rochas do carbonífero superior, há aproximadamente 315 milhões de anos (KELLNER; SCHWANKE, 2001).

A classe Reptilia inclui lagartos e cobras (Ordem Squamata), tartarugas e jabutis (Ordem Chelonia), crocodilos e jacarés (Ordem Crocodilia) e a tuatara da Nova Zelândia (*Sphenodon punctatus*, Ordem Rhynchocephalia). Estes representam apenas quatro das 16 ordens conhecidas que floresceram durante o Mesozóico, a era dos répteis, quando foram os animais dominantes (Figura 01). O nome da classe refere-se ao modo de locomoção, visto que *reptum* em latim, significa rastejar (STORER et al., 2002).

O corpo dos répteis é coberto com pele seca e cornificada (não mucosa), geralmente com escamas ou escudos, com poucas glândulas superficiais. Possuem dois pares de extremidades, cada uma com cinco dedos terminando em garras cárneas e adaptadas para correr ou rastejar; pernas semelhantes a remos nas tartarugas marinhas, reduzidas em alguns lagartos, ausentes em alguns outros lagartos e em todas as cobras (vestígios em jibóias). Possuem esqueleto completamente ossificado e crânio com um côndilo occipital (STORER et al., 2002).

O coração é incompletamente dividido em quatro câmaras: duas aurículas e um ventrículo parcialmente dividido; um par de arcos aórticos; glóbulos vermelhos nucleados, biconvexos e ovais. A respiração é feita por pulmões; e em tartarugas aquáticas é faríngea e talvez cloacal. Possuem doze pares de nervos cranianos, e sua excreção é através de rins metanéfricos, principalmente de ácido úrico (STORER et al., 2002).

Os répteis são vertebrados ágeis e ativos, com hábitos e comportamentos diversos e bem peculiares (FERNANDES, 1981; VILLEE et al., 1988). Em geral são carnívoros; possuem dimorfismo sexual externo, com fecundação interna, realizada por órgãos copuladores (BAROUDI, 1970; ORR, 1986; STORER et al., 2002).

Geograficamente, os répteis são animais de zonas tropicais e subtropicais e nas proximidades dos pólos, são cada vez mais raros (BARODI, 1970). Isto acontece em decorrência da ausência de mecanismos termorreguladores internos. Sendo ectotérmicos, dependem do ambiente externo e de adaptações ambientais para manutenção da temperatura em níveis adequados às suas atividades (ORR, 1986).



Figura 01. Alguns exemplos de répteis vivos (classe Reptilia). Todos reduzidos, não na mesma escala. A- Jacaré (Ordem Crocodilia); B - Cagado (Ordem Testudines); C- Jibóia (Ordem Squamata); e D- Iguana (Ordem Squamata).

2.2 Ordem *Chelonia*

Os quelônios constituem uma ordem de répteis, que têm o corpo encaixado em um casco (placa óssea), formado por uma parte dorsal, arredondada e convexa- a carapaça, e uma ventral e plana – o plastrão, ambas cobertas de escamas cárneas (BARROS, 1971; FERNANDES, 1981; ORR, 1986). São desprovidos de dentes, com a parte rostral do crânio coberta por um bico cárneo formando uma superfície trituradora

(KELLNER; SCHWANKE, 2001); a língua não é distensível; pálpebras estão presentes; o pescoço é geralmente retrátil com oito vértebras cervicais; a cloaca é oval, alongada e em forma de fenda (BARROS, 1971; FERNANDES, 1981; ORR, 1986). Do tronco brotam quatro extremidades curtas com cinco dedos, no geral, providos de unhas fortes (SANTOS, 1981).

Os répteis não possuem um diafragma muscular funcional, porém, os quelônios possuem uma membrana que divide parcialmente a cavidade celomática. Não são capazes de realizar movimentos intercostais, mudam a pressão intrapulmonar através de movimentos das vísceras, membros e cintura pélvica. Devido ao posicionamento dorsal dos pulmões, o decúbito dorsal os comprimiria e reduziria a capacidade respiratória desses animais (BENNETT, 1991).

No ciclo respiratório estão envolvidos quatro grupo de músculos estriados esqueléticos, sendo que a inspiração é acompanhada pelos músculos *seratus* e *obliquus abdomini*, que atuam como o diafragma dos mamíferos, aumentando a cavidade celomática e assim, sugando o ar para dentro dos pulmões. Enquanto que a expiração é feita através dos músculos *transversus abdominis* e *pectoralis*, que forçam o ar para fora por uma ação concentrada, comprimindo as vísceras contra os pulmões. Esta ação pode ser ajudada por contração dos membros e pescoço para dentro da carapaça diminuindo a cavidade corporal (HANSEN, 1949; WOOD; LENFANT, 1976).

Aproximadamente 20% das espécies de quelônios do mundo ocorrem na América do Sul, representando oito famílias (SOUZA, 2004). Na fauna brasileira destacam-se as tartarugas-do-mar, as tartarugas da Amazônia, os jabutis, os tracajás e as muçuãs (CARVALHO, 2004).

Muitas espécies de quelônios apresentam taxas de crescimento baixas e requerem períodos longos para atingir a maturidade. Essas são características que predispõem uma espécie ao risco de extinção quando condições variáveis aumentam a mortalidade dos adultos ou reduzem drasticamente o recrutamento de jovens para a população (BURKE et al., 1993; GIBBONS, 1994; SWINGLAND; KLEMENS, 1989).

De acordo com a CITES – Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora (UNEP-WCMC, 2008) e IUCN – International Union for Conservation of Nature and Natural Resources (IUCN, 2007), das 290 espécies conhecidas, 166 espécies estão vulneráveis ou em risco de extinção por causa da degradação de seus habitats, invasões humanas para procura de comida, medicamentos e comércio de animais de estimação (RAPHAEL, 2003).

Esforços conservacionistas têm sido realizados e a utilização de informações a respeito de aspectos básicos da biologia (anatomia, por exemplo), é uma parte crucial dos esforços de manutenção das populações existentes e do restabelecimento de populações ameaçadas (POUGHT, 1999).

2.3 O Jabuti

O jabuti é um réptil terrestre originário de regiões secas e quentes, sendo encontrado principalmente em zonas tropicais da América do Sul, tendo distribuição abrangente desde as Guianas, Venezuela, Equador, Paraguai e algumas ilhas do Caribe (PRITCHARD, 1979). No território brasileiro, sua localização é frequente nas regiões nordeste, sudeste e sul, onde apresentam variação de tamanho e coloração (CARVALHO, 2004).

No Brasil há duas espécies de jabuti, a *Chelonoidis carbonaria*, conhecida popularmente como jabuti das patas vermelhas e a *Chelonoidis denticulata*, o jabuti das patas amarelas. Estes animais são protegidos pelo IBAMA (Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis) e como todos os animais silvestres, requerem autorização especial para serem criados em cativeiro (CARVALHO, 2004).

Como características gerais, o *Chelonoidis carbonaria* ou “jabuti-piranga” (como é chamado na região sudeste brasileira) apresenta um corpo inteiramente coberto por um casco alto, também denominado carapaça, e o plastrão na porção inferior, que são fortes, onde somente a cabeça, membros, patas e cauda emergem. A cabeça, as patas e a cauda possuem manchas vermelhas, caracterizando a denominação popular de “jabuti das patas vermelhas”. São animais onívoros e possuem dimorfismo sexual externo, onde o macho tem plastrão côncavo e cauda alongada e as fêmeas plastrão reto e cauda curta (FARIA, 2000; POUA, 1997, PRITCHARD, 1979) (Figura 2).



Figura 2. Observe o jabuti piranga (*Chelonoidis carbonaria*). Verifique seu corpo coberto pela carapaça e seu plastrão côncavo, sugestivo de macho (seta) na parte inferior. Observe as manchas vermelhas, que caracteriza a espécie.

Mesmo se tratando de um animal silvestre, o jabuti tem se destacado como animal de estimação, sendo um dos preferidos nos lares paulistas. Uma grande vantagem de sua criação comparada aos demais animais de companhia, é o pouco gasto com médicos veterinários (já que necessitam com menor frequência de tais serviços). Outra vantagem é que eles não exigem que os proprietários gastem muito tempo com seu manejo, uma vez que o jabuti é mais “independente” que os cães e gatos; além de ser um animal “diferente” (CARVALHO, 2004).

Contudo, essa criação fora do seu habitat natural provoca diversas alterações que não seriam comuns quando em vida livre, como hipovitaminoses, doenças respiratórias, deformidades nos cascos, abscessos, anorexias, pseudo-hibernação, parasitismo, entre outras doenças metabólicas. Além destas, é comum a ocorrência de complicações como obstruções gastrintestinais, os prolapsos de reto, vagina e pênis, que são corriqueiros na clínica veterinária e necessitam de reparo cirúrgico (MESSONIER, 1996).

De acordo com Bienzle e Boyd (1992), a contenção farmacológica de quelônios para anamnese de rotina, procedimentos diagnósticos ou terapêuticos é frequentemente requeridos em zoológicos ou atendimentos a animais selvagens e exóticos e em criatórios. Haal et al. (1999) citam que técnicas de pré-medicação podem ser usadas para gerar sedação e contenção dos pacientes, contribuir com analgesia e para diminuir as doses dos agentes anestésicos, além de facilitar procedimentos como a intubação, quando forem utilizados anestésicos inalatórios.

2.4 Bloqueadores neuromusculares

A acetilcolina (ACh) interage com o seu receptor nicotínico para desencadear um potencial de placa terminal no músculo ou um potencial pós-sináptico excitatório nos gânglios periféricos. Alguns fármacos, denominados de bloqueadores neuromusculares conseguem interferir e bloquear esse potencial (BRUNTON et al., 2010).

Na prática clínica, o bloqueio neuromuscular é utilizado apenas como adjuvante da anestesia, quando a ventilação artificial está disponível. Todos os fármacos empregados atuam interferindo na ação pós sináptica da ACh e são divididos em duas categorias: os agentes bloqueadores não despolarizantes, que agem bloqueando os receptores da ACh, e os agentes bloqueadores despolarizantes, considerados agonistas dos receptores da ACh (RANG et al., 2007).

2.4.1 Agentes Bloqueadores não despolarizantes

Em 1856, Claude Bernard, demonstrou que o “curare” causava paralisia por bloqueio da transmissão neuromuscular, e não por abolir a condução nervosa ou a contratilidade muscular. O curare é uma mistura de alcalóides de ocorrência natural, encontrado em várias plantas da América do Sul e utilizados como veneno de flechas por índios sul-americanos. O componente mais importante é a tubocurarina, que atualmente é muito pouco utilizada na clínica, visto que foi substituída por fármacos sintéticos com melhores propriedades, como o pancurônio, o vecurônio e o atracúrio, que diferem principalmente quanto à duração de ação (RANG et al., 2007).

Todas essas substâncias são compostos de amônio quaternário, o que significa que elas são pouco absorvidas e em geral rapidamente eliminadas. Outra característica importante é que não atravessam a placenta, podendo ser utilizada para anestesia obstétrica (RANG et al., 2007).

Os bloqueadores musculares não despolarizantes atuam como antagonistas competitivos dos receptores da ACH situados na placa terminal (RANG et al., 2007) e parece que alguns agentes também bloqueiam auto-receptores pré-sinápticos, inibindo, dessa forma, a liberação de ACh durante a estimulação repetitiva do nervo motor (PRIOR et al., 1995).

A quantidade de ACh liberada por um impulso nervoso normalmente excede em várias vezes o número de moléculas necessárias para desencadear um potencial de ação na fibra muscular. Dessa forma, é necessário bloquear de 70 a 80% dos receptores para que a transmissão seja de fato interrompida (RANG et al., 2007).

Os efeitos dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes são principalmente resultantes da paralisia motora, sendo que os primeiros a serem afetados são os músculos extrínsecos do olho (provocando visão dupla) e os pequenos músculos da face, dos membros e da faringe (causando dificuldade para deglutir). Os músculos da respiração são os últimos a serem afetados e os primeiros a se recuperarem. Um experimento realizado em 1947, no qual um homem foi completamente curarizado sob ventilação artificial, estabeleceu essa sequência ordenada da paralisia e mostrou que a consciência e a percepção da dor permanecem totalmente normais, mesmo quando a paralisia era completa (RANG et al., 2007).

2.4.2 Rocurônio

O rocurônio é um bloqueador neuromuscular não despolarizante de ação intermediária, constituído por um aminoesteróide monoquartenário cuja fórmula química é 2-morfolino, 3-hidroxi, 16 Nalilpirrolídino (Figura 03) (SILVA, 2002).

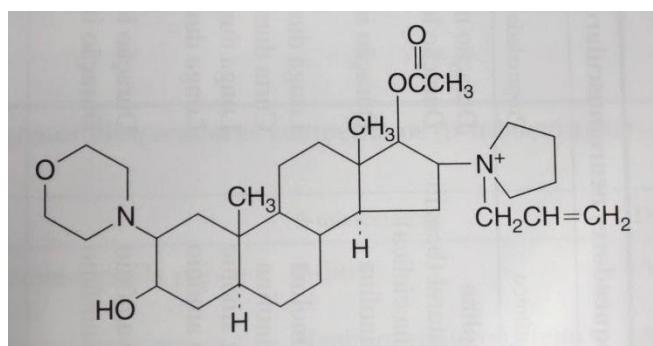


Figura 03. Estrutura química do rocurônio.

Fonte: BRUNTON et al., 2010, p. 137.

Sua principal vantagem é rápido início de ação, o que possibilita que essa droga possa ser o primeiro bloqueador neuromuscular não despolarizante a substituir a succinilcolina em procedimentos de indução e intubação em sequência rápida (SILVA, 2002). Apresenta potência cerca de 1,5 vez menor que o atracúrio e 6-12 vezes inferior ao vecurônio (FURTADO et al., 1997).

Seu rápido inicio de ação ainda não apresenta uma explicação bem definida, sendo que alguns estudos relacionam sua curta latência à maior difusão da droga do plasma para receptores pré e pós sinápticos da junção neuromuscular, ou ainda à menor ligação protéica do rocurônio, quando comparado às outras drogas (SILVA, 2002).

Outra vantagem é que, em humanos, não foram encontrados metabólitos mensuráveis no plasma e urina 24 horas após a exposição do paciente à droga. Isto pode representar um benefício sobre o vecurônio, cujos metabólitos excedem aqueles do rocurônio, tanto em quantidade como atividade (SILVA, 2002).

Estudos farmacocinéticos, tanto em animais como em humanos demonstram que o rocurônio sofre intensa recaptação hepática e excreção biliar, sendo que o componente renal apresentou menor importância (SILVA, 2002). Magorian et al. (1995) demonstraram uma prolongada duração de ação de rocurônio em pacientes com doença hepática.

Em idosos, mudanças fisiológicas incluem perda de água corporal e massa muscular acompanhada por um aumento na gordura corpórea, assim como redução das funções hepática e renal. Por isso, o rocurônio pode apresentar redução na depuração e aumento na meia-vida de eliminação, prolongando o tempo de bloqueio neuromuscular (SILVA, 2002). Matteo et al., (1993), utilizando rocurônio em dose de 0,6mg/Kg em um grupo de pacientes idosos (70-78 anos) encontrou prolongamento do tempo de recuperação de 25% da resposta ao estímulo simples em comparação com adultos na faixa etária de 30-36 anos.

Em pacientes com insuficiência renal, a farmacodinâmica do rocurônio sofre pouca influência devido à pequena quantidade de rocurônio, normalmente excretada na urina (10% a 20%) (SILVA, 2002).

O rocurônio é praticamente desprovido de efeitos cardiovasculares, e mesmo em pacientes com doença cardiovascular importante não foram observadas alterações hemodinâmicas importantes (SILVA, 2002).

Em humanos, a dose de indução do rocurônio pode variar de 0,3mg/Kg até 1,2mg/Kg com encurtamento do tempo de latência com doses progressivas e aumento na duração de ação (SILVA, 2002). Foram mencionadas boas condições para intubação traqueal com uso de 0,6mg/Kg, com recuperação de 90% da resposta ao estímulo simples em 36,1 minutos ($\pm 6,3$) (PUHRINGER et al., 1992).

2.4.3 Pancurônio

Em 1964 foi sintetizado o brometo de pancurônio, que é um relaxante muscular do grupo dos aminoesteróides e que produz bloqueio do tipo não despolarizante (competitivo). Sua estrutura possui um núcleo esteróide conjugado a dois radicais acetilas em ligação do tipo éster (Figura 04), configuração que confere ao fármaco a afinidade pelo receptor nicotínico da placa motora, porém sem eficácia. Possui efeito com ação prolongada e é reversível. Atua também na redução da liberação de acetilcolina do terminal axônico pré-juncional (MELO, 2002).

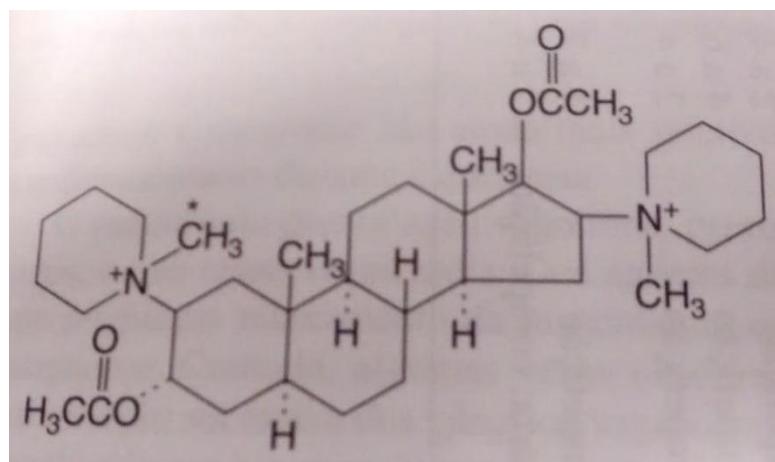


Figura 04. Estrutura química do pancurônio.

Fonte: BRUNTON et al., 2010, p. 137.

O pancurônio é regularmente administrado em humanos, em doses relacionadas ao peso. Doses de 0,02 a 0,04 mg/kg produzem relaxamento muscular mínimo, enquanto que doses na faixa de 0,06 a 0,1 mg/kg produzem intenso relaxamento. Estudos clínicos, demonstram que na dose de 0,04 mg/kg, o pancurônio deprime a transmissão neuromuscular. Essa depressão se inicia um minuto após a sua administração, e atinge seu efeito máximo, em aproximadamente 4 minutos (MELO, 2002). Na sua administração intravenosa, observou-se moderado aumento na freqüência cardíaca e, como consequência, aumento do débito cardíaco e pressão arterial; consequências atribuídas ao seu discreto efeito bloqueador muscarínico e efeito estimulante ganglionar (SPEIGHT; AVERY, 1972; TAYLOR, 2001).

Estudos comparativos entre as propriedades farmacológicas do pancurônio e de outros relaxantes musculares, demonstram marcante diferença entre eles, como pode ser observado na tabela 1 (MELO, 2002).

Tabela 01. Latência e duração do efeito curarizante do pancurônio comparado a outros bloqueadores neuromusculares

Agente Bloqueador Neuromuscular	Dose mg/kg	Latência (100% de bloqueio (min.)	Tempo de recuperação da TNM (min.)	
			25%	75 %
Pancurônio	0.08	2.9	86	-----
Vecurônio	0.10	2.4	44	56
Rocurônio	0.60	1.0	43	63
Atracúrio	0.40	2.4	38	52
Cis-atracúrio	0.10	7.7	46	63
Mivacúrio	0.15	1.8	16	25
Succinilcolina	1.00	1.1	8	11

* TNM: Tensão Neuromuscular

FONTE: MELO, 2002. Disponível em: http://www.saerj.org.br/download/livro%202002/09_2002.pdf

Sua distribuição corporal é rápida e descrita em três fases, a primeira fase, em menos de 5 minutos após administração, 60% do relaxante desaparecem da corrente sanguínea; cerca de 80% desaparecem em 30 minutos, e finalmente após 60 minutos, mais de 90% já não são mais encontrados no sangue. Esses estudos demonstram que o fármaco tem pouca afinidade com as proteínas plasmáticas e indica que seu efeito é semelhante mesmo em pacientes com hipoalbuminemia ou hipoglobulinemia (MELO, 2002).

Sua eliminação envolve as funções renal e hepática, com formação de metabólitos. Aproximadamente 30% são encontrados na sua forma inalterada, na urina e até 24%, na bile. Essas duas formas de eliminação correspondem a eliminação de 80% do pancurônio administrado, dessa forma, em pacientes com doença renal ou disfunção hepática, o relaxante apresenta meia vida prolongada (MELO, 2002).

2.4.4. Atracúrio

O atracúrio pertence à classe química dos benzilisoquinolínicos, é constituído por mistura de dez isômeros ópticos e geométricos (LIEN et al., 1995). Possui duração clínica menor que a do pancurônio, apresentando como vantagem adicional pouca dependência de órgãos para sua eliminação (HUNTER, JONES, UTTING, 1982) (Figura 05).

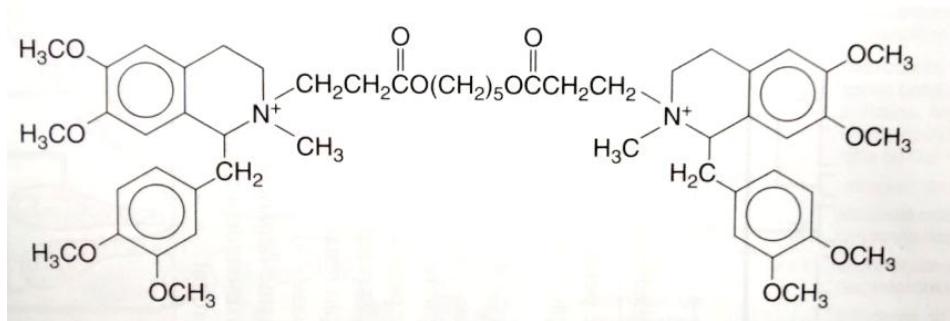


Figura 05. Estrutura química do atracúrio.

Fonte: BRUNTON et al., 2010, p. 137.

Foi o primeiro bloqueador não despolarizante com metabolização plasmática utilizado na prática clínica. Desse modo, representou um avanço significativo, pelo fato de sua degradação ocorrer através de reação química (Eliminação de Hofmann) que não é afetada por desordens biológicas. Apenas pequena quantidade é eliminada por via renal e não há eliminação biliar (MILLER, 2000).

Seu principal metabólito é a amina terciária laudanosina, que quando testada em animais de laboratório, em altas doses, pode levar a excitação do sistema nervoso central. A laudanosina tem excreção renal e biliar (MILLER, 2000).

Em humanos a dose indicada é de 0,5mg/kg IV para indução, e de 0,1 a 0,25mg/kg para a manutenção a cada 10 a 20 minutos. Em pacientes obesos, a dose deve basear-se na massa magra (MORGAN, 2002). Para acelerar o inicio do efeito, pode-se aumentar a dose, no entanto, este efeito é limitado pela liberação de histamina. Não há influência de idade quanto ao tempo de recuperação do bloqueio neuromuscular (BARASCH, 2000).

Em altas doses, o fármaco induz a liberação de histamina, resultando em eritema facial e em hipotensão arterial. Esses efeitos podem ser minimizados através da injeção lenta ou administração de doses fracionadas. Pode se ainda associar a administração de bloqueadores dos receptores H1 e H2 da histamina, na tentativa de prevenir as manifestações cardiovasculares. Há relatos de ocorrência de broncoespasmo após a administração do produto em pacientes asmáticos (BARASCH, 2000).

2.5 Reversão farmacológica do bloqueio neuromuscular

Quando há a utilização de relaxantes musculares, espera-se que a resolução do bloqueio neuromuscular aconteça de forma espontânea, podendo este variar com a dose

administrada e com o grau de eliminação do relaxante muscular utilizado (BOZZO, 2000). Outra forma de reversão é a utilização de fármacos anticolinesterásicos (Anti Che), que visam aumentar a concentração da acetilcolina na junção neuromuscular (MAIA, 2002).

A acetilcolinesterase é uma enzima, presente na junção neuromuscular, que promove a hidrólise da acetilcolina (4000 moléculas de acetilcolina hidrolisadas por sítio ativo por segundo) (NAGUIB et al., 2002). Medicamentos anti-Che, como a neostigmina, inibem a ação da enzima, provocando o aumento na concentração de ACh que vai competir com os relaxantes musculares, na ligação com o receptor, recuperando assim a função neuromuscular (MAIA, 2002).

A neostigmina produz efeitos muscarínicos e nicotínicos causados pela ação da acetilcolina acumulada. Efeitos nos gânglios parassimpáticos produzem bradicardia e hipotensão. Produz aumento da secreção e motilidade intestinal. Atua contraindo a musculatura ciliar e esfíncter pupilar. Causa broncoconstricção em decorrência de sua ação sobre os músculos lisos dos brônquios, e a secreção salivar e lacrimal também aumenta (MIRAKHUR; 1991).

Em humanos, para reverter o bloqueio neuromuscular, utiliza-se a neostigmina na dose de 0,04 mg/kg. Sua ação começa após 3 minutos da administração e atinge efeito máximo entre 7 e 11 minutos. No entanto, sabe-se que relaxantes musculares de duração intermediária parecem ser mais fáceis de reverter do que os de duração longa, como o pancurônio (MAIA, 2002).

Referências

- BARASCH, P.G. Clinical Anesthesia. - Editora Lippincot Willians e Wilkins, 4ed., 2000, p . 427 – 428
- BAROUDI, R. **Elementos da zoologia.** 6.ed. São Paulo: Nobel, 1970. p.125-152.
- BARROS, A. **Zoologia.** 16.ed. São Paulo: Nobel, 1971, v.2, p.361-370.
- BENNETT, R.A. A review of anesthesia and chemical restraint in reptiles. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Upper Arlington, v.22, n.3, p.282-303, 1991.
- BIENZLE, D.; BOYD, C.J. Sedative effects of ketamine and midazolam in snapping turtles (*Chelydra serpentina*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**. Upper Arlington, v.23, n.2, p.201-204. 1992.

BOZZO, R.B. Recuperación espontánea y reversión farmacológica de los relajantes musculares. In Gómez, J.A.A.; Miranda, F.G.; Bozzo, R.B. Relajantes musculares em anestesia y terapia intensiva. 2000, 2^a ed., Espanha: Arán Ediciones.

BRUNTON, L.L.; PARKER, K.L.; BLUMENTHAL, D.K.; BUXTON, I.L.O. **Goodman & Gilman: manual de farmacología e terapêutica.** Porto Alegre: AMGH, 2010.

BURKE, V.J. FRAZER, N.B.; GIBBONS, J.W. Conservation of the turtles: the chelonian dilemma. In: **Proceedings of the 13o annual symposium on sea turtle biology and conservation.** U.S. departamento of Commerce, national Oceanic and Atmospheric Administration, Jekyll Island, G.A, 1993.

CARVALHO, R.C. **Topografia vértebro-medular e anestesia espinhal em jabuti das “patas vermelhas” (*Chelonoidis carbonaria*) (SPIX, 1924).** 128f. Dissertação (Mestrado em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres) – faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

FARIA, T.N. **Distribuição da origem, trajeto e número das principais artérias do jabuti *Chelonoidis carbonária* (SPIX, 1824).** 42f. Dissertação (Mestrado em Anatomia do Animais Domésticos) – faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.

FERNANDES, V. **Zoologia.** 7.ed. São Paulo: Pedagógica e Universitária, 1981.

FURTADO, R.D.; BEDIN, A.; SIMONI, V.; CASTRO, R.A.C. Rocurônio: Farmacologia e uso clínico. Revista Brasileira de Anestesiologia, vol 47, n.2, p. 168-176, 1997.

GIBBONS, J.W. Reproductive patterns of reptiles and amphibians: considerations for captive breeding and conservation. **Captive management and conservation of amphibians and reptiles.** V.2, p.119-123, 1994.

HAAL, T.L.; DUKE, T.; TOWSEND, H.G.; CAULKETT, N.A.; CANTWELL, S.L. The effect of opioid and acepromazine premedication on the anesthetic induction dose of propofol in cats. **The Canadian Veterinary Journal.** Ottawa, v.40, n.12, p.867-870, 1999.

HANSEN, I.B. The breathing mechanism of turtles. **Science.** Washington, v.94, n.2429, p.64, 1949.

HUNTER, J.M.; JONES, R.S.; UTTING, J.E. Use of atracurium in patients with no renal function. British Journal of Anaesthesia, 1982, v.54, p.1251-1258.

IUCN 2007. 2007 IUCN Red List of Threatened Species. Disponível em: <http://www.iucnredlist.org/search/details.php/17822/all>. Acesso em 04 de outubro de 2014.

KELLNER, A.W.A.; SCHWANKE, C. Répteis fósseis do Brasil; breve introdução à herpetologia. In: BRITO, I.M. (Ed). **Geologia Histórica.** Uberlândia: EDUFU, 2001. Cap.16, p.303-363.

LIEN, C.A.; BELMONT, M.R.; ABALOS, A.; EPPICH, L.; QUÉSSY, S. ABOUDONIA, M.M.; SAVARESE, J.J. The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid barbiturate anesthesia. *Anesthesiology*, 1995, v.82, p.1131-1138.

MAGORIAN, T.; WOOD, P.; CALDWELL, J.; FISHER, D.; SEGREDO, V.; SZENOHRADSZKY, J.; SHARMA, M.; GRUENKE, L.; MILLER, R. The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromida in patients with liver disease. *Anesthesia & Analgesia*, v.80, p. 754-759, 1995.

MAIA, J.A.C. Reversão farmacológica do bloqueio neuromuscular. **Bloqueadores Neuromusculares: Bases Científicas e Uso clínico em anestesiologia**. Rio de Janeiro: SAERJ, 2002, cap. 03, p. 55-78.

MATTEO, R.S.; ORNSTAIN, E.; SCHWARTZ, A.E.; OSTAPKOVICH, N.; STONE, J.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in elderly surgical patients. *Anesthesia & Analgesia*, v.77, p.1193-1197, 1993.

MELO, P.A. Pancurônio. Bloqueadores Neuromusculares - Bases Científicas e Uso Clínico em Anestesiologia. Rio de Janeiro: SAERJ. Cap. 09, p. 125-134, 2002.

MESSONIER, S.P. Common reptile diseases and treatment. **Texas: Blackwell Science**, 1996. p.1-3, 103-128.

MILLER, R.D. Anesthesia. - Editora Churchill Livingstone, 5a ed., 2000, p. 450 – 45

MIRAKHUR, R.K. Anticholinesterase drugs. In: Dundee, J.W.; Clarke, R.S.J.; McCaughey, W. **Clinical Anaesthetic Pharmacology**. 1991. Churchill Livingstone, London, p.333-342.

MORGAN, E.G. Clinical Anesthesiology. - Editora Lange Medica Books, 3a ed., 2002, p. 191 - 192

NAGUIB, M.; FLOOD, P.; MCARDLE, J.J.; BRENNER, H.R. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction. **Implications for the anesthesiologist**. *Anesthesiology* 2002; v. 96, p. 202-231.

ORR, R.T. **Biologia dos vertebrados**. 5.ed. São Paulo:Roca, 1986, 505p.

POUG, F.H.; **Herpetology**. New Jersey: Prentice Hall, 1997, p.75.

POUGH, F.H; HEISER, B.; MCFARLAND, W.N. **A vida dos vertebrados**. 2. Ed. São Paulo: Editora Ateneu, 1999. p. 356-384.

PRIOR, C. ; TIAN, L.; DEMPSTER, J.; MARSHALL, I.G. Prejunctional actions of muscle relaxants: synaptic vesicles and transmitter mobilization as sites of action. **Gen Pharmacol**, 26, 1995. p. 659-666.

PRITCHARD, P.C.H. **Encyclopedia of turtles**. New Jersey: TFH Publications, 1979. p. 326-330.

- PUHRINGER, F.K.; KHUENL – BRADY, K.S.; KOLLER, J.; MITTERSCHIFFTHALER, G. Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium and succinylcholine in out patient surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 1992; v. 75, p. 37-40.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Rang & Dale Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- RAPHAEL, B.L. Chelonians (turtles, tortoises). In: FOWLER, M.E.; MILLER, R.E. **Zoo and Wild Animal Medicine**. 5 ed. St. Louis: W.B. Saunders, 2003, cap 5, p.48-58.
- SANTOS, E. Tartarugas, Cágados e Jabotis. Anfíbios e Répteis do Brasil. Beelo Horizonte: Itatiaia, 1981, cap.8, p.216-243.
- SILVA, A.F. Rocurônio. **Bloqueadores Neuromusculares: Bases Científicas e Uso clínico em anestesiologia**. Rio de Janeiro: SAERJ, 2002, cap. 12, p. 159-164.
- SOUZA, F.L. Uma revisão sobre padrões de atividade, reprodução e alimentação de cágados brasileiros (Testudines, Chelidae). **Phylomedusa**, Piracicaba, v.3, n.1, p.15-27, 2004.
- SPEIGHT, T.M.; AVERY, G.S. Pancuronio Bromide: A review of its pharmacological properties and clinical application. **Drugs**, v. 4, n.3-4, p.163 -223, 1972.
- STORER, T.I.; USINGER, R.L.; STEBBINS, R.C.; NYBAKKEN, J.W. **Zoologia geral**. 6.ed. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 2002, v.8, p.642-654.
- SWINGLAND, I.R.; KLEMENS, M.W. The conservation biology of tortoises. **Occasional papers of the IUCN species survival commission**, n.5, IUCN, 1989.
- TAYLOR, P. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. In: Hardman J.G.; Limbird, L. E.; Gilman A. G. eds. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 10th ed. New York, Mc GrawHill, 193-213, 2001.
- UNEP- WCMC. UNEP-WCMC Species Database: CITES – **Listed Specie**s. Disponível em: <http://www.unep-wcmc.org/isdb/CITES?Taxonomy/tax-species-result.cfm/isdb/CITES/Taxonomy/tax-species-result.cfm?displaylanguage=eng&Genus=Podocnemis&Species=expansa&source=animals&Country=>. Acesso em 04 de outubro de 2014.
- VILLEE, C.A.; WALKER JÚNIOR, W.F.; BARNES, R.D. **Zoologia geral**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. P.547-557.
- WOOD, S.C.; LENFANT, C.J. Respiration: mechanics, control and gas exchange. In: GANS, C. **Biology of the Reptilia**, v.5. São Diego: Academic Press, 1976.

CAPÍTULO 02. USO DE ROCURÔNIO EM JABUTI -

Chelonoidis carbonaria (SPIX, 1824)

Resumo

Verificou-se os efeitos do rocurônio sobre a frequência cardíaca, respiratória, reflexo palpebral, pupilar, relaxamento cloacal, reflexo de endireitamento, movimentação e sobre a sensibilidade dolorosa dos jabutis, por um período de até 3 horas após a administração do fármaco. Para isso foram utilizados 20 jabutis, distribuídos em dois grupos ($n=10$), o primeiro foi submetido à dose de 0,25 mg/ kg/ IM, e o segundo à dose de 0,5 mg/ kg/ IM. Para reverter o bloqueio neuromuscular, utilizou-se a neostigmina na dose de 0,07 mg/ kg/ IM. A administração de rocurônio em *Chelonoidis carbonaria* provoca queda na frequência respiratória, sem causar apnéia. Não afeta a frequência cardíaca, nem os reflexos pupilares e palpebrais. Na dose de 0,25 mg/ kg provoca paralisia na locomoção, porém não produz o relaxamento muscular completo. Com 0,5 mg/ kg nota-se além da paralisia, o relaxamento muscular completo e a facilidade de manipulação.

Palavras-chave: Bloqueador neuromuscular. Répteis. Curare.

1. INTRODUÇÃO

Mesmo se tratando de um animal silvestre, o jabuti tem se destacado como animal de estimação (CARVALHO, 2004). Essa criação fora do seu habitat natural provoca diversas alterações que não seriam comuns quando em vida livre (MESSONIER, 1996).

De acordo com Bienzle e Boyd (1992), a contenção farmacológica de quelônios para anamnese de rotina, procedimentos diagnósticos ou terapêuticos é frequentemente requeridos em zoológicos ou atendimentos a animais selvagens e exóticos e em criatórios. Todavia não há estudos que descrevam o uso de bloqueadores neuromusculares em jabutis.

Os bloqueadores neuromusculares não despolarizantes atuam como antagonistas competitivos dos receptores da ACh situados na placa terminal (RANG et al., 2007) e parece que alguns agentes também bloqueiam auto-receptores pré-sinápticos, inibindo,

dessa forma, a liberação de ACh durante a estimulação repetitiva do nervo motor (PRIOR et al., 1995).

O rocurônio é um bloqueador neuromuscular não despolarizante de ação intermediária, constituído por um aminoesteróide monoquartenário cuja fórmula química é 2-morfolino, 3-hidroxi, 16 Nalilpirrolídino (SILVA, 2002).

Sua principal vantagem é o rápido início de ação, o que possibilita que essa droga possa ser o primeiro bloqueador neuromuscular não despolarizante a substituir a succinilcolina em procedimentos de indução e intubação em sequência rápida (SILVA, 2002). Apresenta potência cerca de 1,5 vez menor que o atracúrio e 6-12 vezes inferior ao vecurônio (FURTADO et al., 1997).

O rocurônio é praticamente desprovido de efeitos cardiovasculares, e mesmo em pacientes com doença cardiovascular importante não foram observadas alterações hemodinâmicas importantes (SILVA, 2002).

Em humanos, a dose de indução do rocurônio pode variar de 0,3 mg/ kg até 1,2 mg/ Kg com encurtamento do tempo de latência com doses progressivas e aumento na duração de ação (SILVA, 2002). Foram mencionadas boas condições para intubação traqueal com uso de 0,6 mg/ kg, com recuperação de 90% da resposta ao estímulo simples em 36,1 minutos ($\pm 6,3$) (PUHRINGER et al., 1992).

O presente estudo objetivou verificar os efeitos do rocurônio sobre a frequência cardíaca, respiratória, reflexo palpebral, pupilar, relaxamento cloacal, reflexo de endireitamento, movimentação e sobre a sensibilidade dolorosa dos jabutis.

2. MATERIAL E MÉTODO

Sob licença nº 47726-1 do SISBIO e nº136/15 do Comitê de ética em utilização de animais – Universidade Federal de Uberlândia (UFU), foram utilizados 20 jabutis saudáveis, *Chelonoidis carbonaria* (SPIX, 1824), adultos, provenientes do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Animais Selvagens - UFU.

Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos (n=10), sendo que o primeiro recebeu sequencialmente rocurônio 0,25 mg/ kg IM e neostigmina 0,07 mg/ kg IM (G1) e o segundo recebeu rocurônio 0,5 mg/ kg IM e nestigmina 0,07mg/kg IM (G2), de acordo com o sugerido por Kaufmann et al. (2003). Após antisepsia, o rocurônio foi aplicado na musculatura do membro torácico esquerdo e a neostigmina, cinco minutos após relaxamento muscular 3 e manipulação 3, na musculatura do

membro torácico direito, utilizando seringas acopladas a agulhas hipodérmicas 25 x 0,70 mm.

Nos tempos 0 (administração do rocurônio), 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos foram aferidos os seguintes parâmetros (tabela 01):

1. Frequência respiratória: contagem dos movimentos respiratórios realizados em um minuto (mpm), esperando-se para o início da contagem um primeiro movimento respiratório em um tempo de espera de, no máximo, cinco minutos, através dos movimentos de bombeamento da pele da base dos membros.
2. Frequência cardíaca: a aferição da taxa e ritmo foi monitorada em batimentos por minuto (bmp), com auxílio do aparelho de Doppler vascular com seu probe colocado na entrada torácica e apontado na direção do coração.
3. Reação de endireitamento:
0 - Presença da tentativa do animal em virar-se do decúbito dorsal;
1- Ausência dessa tentativa;
4. Relaxamento do esfíncter da cloaca:
0- Esfíncter da cloaca mantém-se contraído;
1- Esfíncter relaxado;
5. Reflexo palpebral:
0- O animal cerra as pálpebras quando se toca delicadamente na rima de um olho;
1- Ausência desse reflexo;
6. Reflexo pupilar:
0- Quando se incide a luz sobre o olho, a pupila se contrai;
1- Ausência de contração pupilar, quando ocorre o estímulo luminoso;
7. Manipulação:
1- Há dificuldade de flexão e extensão manual da cabeça, membros, cauda e de abertura da boca do animal;
2- Situação intermediária;
3- Não há resistência em se manipular a cabeça, membros e cauda, assim como em se abrir a boca dos animais e em se inserir uma sonda na traquéia;
8. Relaxamento muscular:
1- O animal mantém a cabeça elevada ou retraída;
2- Situação intermediária;
3- A cabeça, membros e cauda permanecem suspensos e relaxados;

Tabela 1. Esquema para avaliação dos animais:

1 – Permanência do membro									
Estimulo doloroso na cauda									
0 – Retirada do membro									
1 – Permanência do membro									

9. Locomoção:

1- Animal com capacidade normal de se locomover;

2- Dificuldade de locomoção;

3- Ausência de locomoção;

10. Resposta a estimulo doloroso: com uma pinça hemostática Kelly curva de 16 cm fechada no máximo até a primeira trava sobre as falanges da mão, espera-se a resposta de retirada do estimulo doloroso, classificada como:

0- Retirada do membro;

1- Entendida como uma incapacidade de resposta à agressão e não como analgesia;

11. Resposta a um estimulo doloroso dos membros pelvinos: procedimento semelhante ao item 10, porém com pinçamento das falanges dos pés;

12. Resposta a um estimulo doloroso na cauda: procedimento semelhante ao ítem 10, porém com pinçamento da pele da cauda.

Considerou-se como efeito ótimo do rocurônio quando se obteve relaxamento muscular e manipulação 3, com perda do reflexo palpebral.

Como sugerido por Bossso (2008), em casos emergenciais, como broncoespasmo, bradicardia prolongada ou necessidade de estimulante respiratório, seriam utilizados o sulfato de atropina 0,01 a 0,04 mg/ kg, IM; o cloridrato de doxapram na dose de 4 a 6 mg/ kg, IM e a dexametasona a 0,60 a 1,25 mg/ kg, IM.

Com o objetivo de verificar a existência ou não de diferenças, estatisticamente significantes, entre os efeitos das dosagens de 0,25 mg/ kg e 0,5 mg/ kg de rocurônio, foi aplicado o teste U de Mann-Whitney (SIEGEL, 1975), aos valores obtidos nos diferentes tempos de aplicação do medicamento. O nível de significância foi estabelecido em 0,05, em uma prova bilateral.

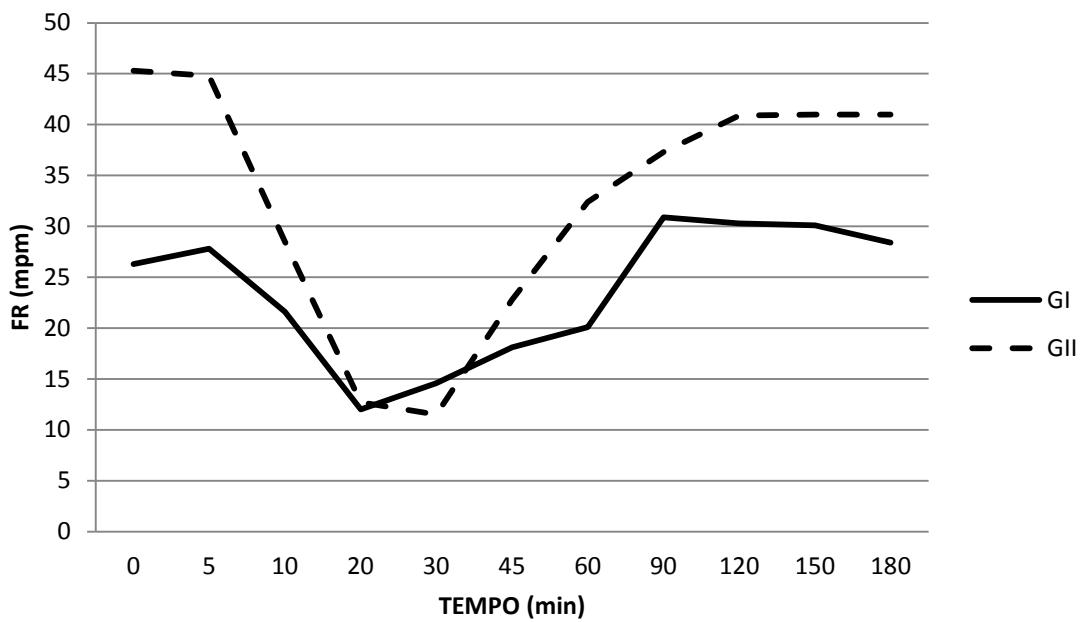
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com interesse em verificar a existência ou não de diferenças estatisticamente significantes entre os pesos dos animais dos dois grupos, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney, com prova bilateral, e nível de significância de 0,05. O valor da probabilidade encontrado foi de $p=0,1115$, indicando que não houve diferenças entre os pesos dos animais dos dois grupos, e o peso médio foi de 1.678kg.

Os movimentos respiratórios decresceram em sua intensidade à medida que o efeito do BNM se tornava mais consistente. E já aos dez minutos após administração, notou-se diferença estatisticamente significante nos dois grupos. Diferença que permaneceu durante os 180 minutos de avaliação. Fato que comprova a ação do rocurônio sobre os músculos *seratus*, *obliquus abdomini*, *transversus abdominais* e *pectoralis* que atuam nos jabutis de forma semelhante ao diafragma dos mamíferos (HANSEN, 1949; WOOD; LENFANT, 1976).

A média de frequência respiratória no G1 que era de 26,3 mpm, antes da administração do fármaco, e foi decrescendo até atingir o mínimo de 12,0 mpm no tempo de 20 minutos. No G2 a média descreceu até 11,5 mpm no tempo de 30 minutos após administração (Gráfico 01). Nenhum animal apresentou apnêia, dessa forma, não houve necessidade de ventilação mecânica, assim como o uso de doxapram e sulfato de atropina. Fato que contrasta com o verificado por Bosso (2008) em cágados, estudo no qual 75% dos animais entraram em apnêia após cerca de 13 minutos da administração do rocurônio.

Gráfico 01. Média da frequência respiratória nos grupos GI e GII, submetidos à administração de rocurônio nas doses de 0,25 e 0,5 mg/kg respectivamente



Bosso (2008) em um experimento com rocurônio em cágados, não observou alteração na frequência cardíaca. Evidência descrita também por Silva (2002), que afirmou que o rocurônio é desprovido de efeitos cardiovasculares, e mesmo em pacientes com doença cardiovascular importante não foram observadas alterações hemodinâmicas importantes. Fato que se reafirmou neste experimento, já que a média da frequência cardíaca variou de maneira insignificante, no G1 de 31,6 a 36,4 bpm; e no G2 de 34,9 a 40,9 bpm.

No G1, dois animais não perderam a relação de endireitamento; e dos oito que perderam, dois ocorreram aos 10 minutos, e seis animais aos 20 minutos após administração do fármaco. Efeito que permaneceu até os 30 minutos. No G2, todos os animais perderam a relação de endireitamento, que foi notado aos 20 minutos após aplicação do rocurônio e perdurou até os 45 minutos. A perda do reflexo de endireitamento foi constatada também por Bosso (2002).



Figura 01. Jabuti submetido à administração de rocurônio na dose de 0,25 mg/kg. Observe que quando virado, o animal mantém a movimentação dos membros na tentativa de voltar a posição normal.

Dentre os animais do G1, apenas 4 (40%) apresentaram relaxamento cloacal, que ocorreu dos 20 aos 30 minutos; já no G2, todos os animais apresentaram relaxamento cloacal, que teve inicio aos 20 minutos e se manteve até os 45 minutos.

Os reflexos palpebrais e pupilares não foram afetados em nenhum dos grupos, com exceção de um animal do G2, que perdeu o reflexo palpebral e também o pupilar entre 20 e trinta minutos após a administração do rocurônio. Resultado que contrasta com a afirmação de Rang et al. (2007) que relata que os primeiros músculos a serem afetados são os músculos extrínsecos do olho e os pequenos músculos da face. Provavelmente essa divergência pode ter sido provocada pela dose administrada, visto que alguns estudos indicam que a dose ótima é de até 1,2 mg/kg (SILVA, 2002).

No G1, nenhum animal apresentou grau 3 na manipulação e no relaxamento muscular. Todos se mantiveram em situação intermediária “2”. Provavelmente isso ocorreu também em consequência da dose, que é inferior a dose mínima de 0,3 mg/kg indicada por Silva (2002).

Dessa forma, a dose de 0,25 mg/kg poderia ser utilizada apenas para coleta de materiais, para realização de exames físicos ou procedimentos mais simples que não requerem a intubação traqueal do animal. Puhringer et al., (1992) relatou que para intubação traqueal, a dose ótima seria de 0,6mg/ kg.

Todos os animais do G2 atingiram “3” no parâmetro manipulação e relaxamento muscular. Dos 10 animais (G2), dois atingiram “3” aos vinte minutos, e oito jabutis

após 30 minutos da administração. A facilidade de manipulação e o relaxamento muscular permaneceram estatisticamente diferentes até os 45 minutos.

Nenhum animal do G1 recebeu administração de neostigmina, visto que não atingiram “3” na manipulação. No G2, a administração de neostigmina foi necessária, e aconteceu em média aos 26,25 minutos.

A locomoção dos jabutis ficou comprometida tanto no G1 quanto no G2, não havendo diferença estatisticamente significante entre os grupos. Dos 20 animais, seis apresentavam ausência de locomoção já aos 10 minutos, enquanto que os outros 14 apresentavam locomoção com dificuldade. Aos 20 minutos, nenhum animal apresentava locomoção. A volta da locomoção teve inicio aos 45 minutos, com retorno completo aos 60 minutos.

Quando submetido ao estímulo doloroso, todos os animais do G1 apresentaram reflexo de retirada dos membros torácicos, pélvicos e da cauda, em todos os momentos. Os animais do G2 perderam essa capacidade de resposta. Dos 10 animais, dois pararam de responder já aos 10 minutos, seis animais aos 20 minutos e dois aos 30 minutos. Aos 45 minutos, todos os animais já eram responsivos ao estímulo. A ausência de retirada do membro não significa que o animal não esteja sentindo dor, isso foi comprovado em um experimento realizado em 1947, no qual um homem foi completamente curarizado sob ventilação artificial e afirmou que mesmo quando a paralisia foi completa, a percepção da dor e consciência permaneceram totalmente normais (RANG et al., 2007).

4. CONCLUSÕES

A administração de rocurônio em *Chelonoidis carbonaria* provoca queda na frequência respiratória, sem causar apnéia. Não afeta a frequência cardíaca, nem os reflexos pupilares e palpebrais. Na dose de 0,25 mg/ kg provoca paralisia na locomoção, porém não produz o relaxamento muscular completo. Com 0,5 mg/ kg nota-se além da paralisia, o relaxamento muscular completo e a facilidade de manipulação.

Referências

- BIENZLE, D.; BOYD, C.J. Sedative effects of ketamine and midazolam in snapping turtles (*Chelydra serpentina*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**. Upper Arlington, v.23, n.2, p.201-204. 1992.

BOSSO, A.C.S. Uso de Rocurônio, pancurônio e atracúrio em Pdocnemis expansa (Schweigger, 1812) (Testudines, Podocnemididae). 90f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2008.

CARVALHO, R.C. **Topografia vértebro-medular e anestesia espinhal em jabuti das “patas vermelhas” (*Chelonoidis carbonaria*) (SPIX, 1924).** 128f. Dissertação (Mestrado em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres) – faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

FURTADO, R.D.; BEDIN, A.; SIMONI, V.; CASTRO, R.A.C. Rocurônio: Farmacologia e uso clínico. Revista Brasileira de Anestesiologia, vol 47, n.2, p. 168-176, 1997.

HANSEN, I.B. The breathing mechanism of turtles. **Science**. Washington, v.94, n.2429, p.64, 1949.

KAUFMAN, G.E.; SEYMOUR, R.E.; BONNER, B.B.; COURT, M.H.; ZARAS, A.Z.; Use of rocuronium for endotracheal intubation of North American Gulf Coast box turtles. **Journal of American Veterinary Medical Association**. Washington, v.222, n.8, p.1111-1115, 2003.

MESSONIER, S.P. Common reptile diseases and tratament. **Texas: Blackwell Science**, 1996. p.1-3, 103-128.

PRIOR, C. ; TIAN, L.; DEMPSTER, J.; MARSHALL, I.G. Prejunctional actions of muscle relaxants: synaptic vesicles and transmitter mobilization as sites os action. **Gen Pharmacol**, 26, 1995. p. 659-666.

PUHRINGER, F.K.; KHUENL – BRADY, K.S.; KOLLER, J.; MITTERSCHIFFTHALER, G. Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium and succinylcholine in out patient surgery. **Anesthesia & Analgesia**, 1992; v. 75, p. 37-40.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Rang & Dale Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

SILVA, A.F. Rocurônio. **Bloqueadores Neuromusculares: Bases Cientificas e Uso clinico em anestesiologia**. Rio de janeiro: SAERJ, 2002, cap. 12, p. 159-164.

SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica, para as ciências do comportamento**. Tradução Alfredo Alves de Farias, Ed. McGraw-Hill do Brasil: São Paulo, 1975, 350p.

WOOD, S.C.; LENFANT, C.J. Respiration: mechanics, control and gas exchange. In: GANS, C. **Biology of the Reptilia**, v.5. São Diego: Academic Press, 1976.

CAPÍTULO 03. USO DE PANCURÔNIO EM JABUTI -

Chelonoidis carbonaria (SPIX, 1824)

Resumo

Verificou-se os efeitos do pancurônio sobre a frequência cardíaca, respiratória, reflexo palpebral, pupilar, relaxamento cloacal, reflexo de endireitamento, movimentação e sobre a sensibilidade dolorosa dos jabutis, por um período de até 3,5 horas após a administração do fármaco. Para isso foram utilizados 20 jabutis, distribuídos em dois grupos ($n=10$), o primeiro foi submetido à dose de 0,02 mg/ kg/ IM, e o segundo à dose de 0,04 mg/ kg/ IM. Para reverter o bloqueio neuromuscular, utilizou-se a neostigmina na dose de 0,07 mg/ kg/ IM. A administração de pancurônio em *Chelonoidis carbonaria* provoca queda na frequência respiratória, podendo ocasionar apneia na dosagem de 0,04 mg/kg; contudo não afeta significativamente a frequência cardíaca. Tanto na dose de 0,02 mg/ kg quanto na dose de 0,04mg/ kg provoca perda da relação de endireitamento, facilidade de manipulação e inibe a locomoção.

Palavras-chave: Bloqueador neuromuscular. Répteis. Curare.

1. INTRODUÇÃO

Mesmo se tratando de um animal silvestre, o jabuti tem se destacado como animal de estimação (CARVALHO, 2004). Essa criação fora do seu habitat natural provoca diversas alterações que não seriam comuns quando em vida livre (MESSONIER, 1996).

De acordo com Bienzle e Boyd (1992), a contenção farmacológica de quelônios para anamnese de rotina, procedimentos diagnósticos ou terapêuticos é frequentemente requeridos em zoológicos ou atendimentos a animais selvagens e exóticos e em criatórios. Todavia não há estudos que descrevam o uso de bloqueadores neuromusculares em jabutis.

Os bloqueadores neuromusculares não despolarizantes atuam como antagonistas competitivos dos receptores da ACh situados na placa terminal (RANG et al., 2007) e parece que alguns agentes também bloqueiam auto-receptores pré-sinápticos, inibindo,

dessa forma, a liberação de ACh durante a estimulação repetitiva do nervo motor (PRIOR et al., 1995).

O pancurônio é um agente bloqueador competitivo de ação prolongada (BRUNTON et al., 2010), que foi sintetizado em 1964 e produz bloqueio do tipo não despolarizante. Em sua estrutura está presente um núcleo esteroide conjugado a dois radicais acetilas em ligação tipo éster que confere à molécula afinidade pelo receptor nicotínico da placa motora, porém sem eficácia. Foi introduzido para uso clínico em 1967 sob a forma de brometo de pancurônio (MELO, 2002).

Estudos demonstram que por via intravenosa, em doses de 0,04 mg/ kg, o pancurônio deprime a transmissão neuromuscular, com bloqueio parcial em cerca de 1 minuto e com efeito máximo em aproximadamente 4 minutos; afirmam ainda que ele é cerca de cinco a dez vezes mais potente que a d-tubocurarina. Pode provocar moderado aumento na frequência cardíaca com consequente aumento do débito cardíaco e pressão arterial; efeitos atribuídos ao seu discreto efeito bloqueador muscarínico e efeito estimulante ganglionar (TAYLOR, 2001; SPEIGHT; AVERY, 1972).

O pancurônio sofre biotransformação renal e hepática, sendo sua meia vida de eliminação prolongada em pacientes com doença renal e/ ou disfunção hepática (MELO, 2002).

O presente estudo objetivou verificar os efeitos do pancurônio sobre a frequência cardíaca, respiratória, reflexo palpebral, pupilar, relaxamento cloacal, reflexo de endireitamento, movimentação e sobre a sensibilidade dolorosa dos jabutis.

2. MATERIAL E MÉTODO

Sob licença nº 47726-1 do SISBIO e nº136/15 do Comitê de ética em utilização de animais – Universidade Federal de Uberlândia (UFU), foram utilizados 20 jabutis saudáveis, *Chelonoidis carbonaria* (SPIX, 1824), adultos, provenientes do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Animais Selvagens - UFU.

Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos (n=10), sendo que o primeiro recebeu sequencialmente pancurônio 0,02 mg/ kg IM e neostigmina 0,07 mg/ kg IM (G1) e o segundo recebeu pancurônio 0,04 mg/ kg IM e nestigmina 0,07mg/kg IM (G2), de acordo com o sugerido por Bosso (2008). Após antisepsia, o pancurônio foi aplicado na musculatura do membro torácico esquerdo e a neostigmina, cinco

minutos após relaxamento muscular 3 e manipulação 3, na musculatura do membro torácico direito, utilizando seringas acopladas a agulhas hipodérmicas 25 x 0,70 mm.

Nos tempos 0 (administração do pancurônio), 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 e 210 minutos foram aferidos os seguintes parâmetros (tabela 01):

1. Frequência respiratória: contagem dos movimentos respiratórios realizados em um minuto (mpm), esperando-se para o início da contagem um primeiro movimento respiratório em um tempo de espera de, no máximo, cinco minutos, através dos movimentos de bombeamento da pele da base dos membros.
2. Frequência cardíaca: a aferição da taxa e ritmo foi monitorada em batimentos por minuto (bmp), com auxílio do aparelho de Doppler vascular com seu probe colocado na entrada torácica e apontado na direção do coração.
3. Reação de endireitamento:
0 - Presença da tentativa do animal em virar-se do decúbito dorsal;
2- Ausência dessa tentativa;
4. Relaxamento do esfíncter da cloaca:
2- Esfíncter da cloaca mantém-se contraído;
3- Esfíncter relaxado;
5. Reflexo palpebral:
2- O animal cerra as pálpebras quando se toca delicadamente na rima de um olho;
3- Ausência desse reflexo;
6. Reflexo pupilar:
2- Quando se incide a luz sobre o olho, a pupila se contrai;
3- Ausência de contração pupilar, quando ocorre o estímulo luminoso;
7. Manipulação:
1- Há dificuldade de flexão e extensão manual da cabeça, membros, cauda e de abertura da boca do animal;
2- Situação intermediária;
3- Não há resistência em se manipular a cabeça, membros e cauda, assim como em se abrir a boca dos animais e em se inserir uma sonda na traquéia;
8. Relaxamento muscular:
1- O animal mantém a cabeça elevada ou retraída;
2- Situação intermediária;
3- A cabeça, membros e cauda permanecem suspensos e relaxados;

Tabela 01. Esquema para avaliação dos animais:

1 – Permanência do membro									
Estimulo doloroso na cauda									
0 – Retirada do membro									
1 – Permanência do membro									

9. Locomoção:

1- Animal com capacidade normal de se locomover;

2- Dificuldade de locomoção;

3- Ausência de locomoção;

10. Resposta a estimulo doloroso: com uma pinça hemostática Kelly curva de 16 cm fechada no máximo até a primeira trava sobre as falanges da mão, espera-se a resposta de retirada do estimulo doloroso, classificada como:

2- Retirada do membro;

3- Entendida como uma incapacidade de resposta à agressão e não como analgesia;

11. Resposta a um estimulo doloroso dos membros pelvinos: procedimento semelhante ao item 10, porém com pinçamento das falanges dos pés;

12. Resposta a um estimulo doloroso na cauda: procedimento semelhante ao ítem 10, porém com pinçamento da pele da cauda.

Considerou-se como efeito ótimo do pancurônio quando se obteve relaxamento muscular e manipulação 3, com perda do reflexo palpebral.

Como sugerido por Bossso (2008), em casos emergenciais, como broncoespasmo, bradicardia prolongada ou necessidade de estimulante respiratório, seriam utilizados o sulfato de atropina 0,01 a 0,04 mg/ kg, IM; o cloridrato de doxapram na dose de 4 a 6 mg/ kg, IM e a dexametasona a 0,60 a 1,25 mg/ kg, IM.

Com o objetivo de verificar a existência ou não de diferenças, estatisticamente significantes, entre os efeitos das dosagens de 0,02 mg/ kg e 0,04 mg/ kg de pancurônio, foi aplicado o teste U de Mann-Whitney (SIEGEL, 1975), aos valores obtidos nos diferentes tempos de aplicação do medicamento. O nível de significância foi estabelecido em 0,05, em uma prova bilateral.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

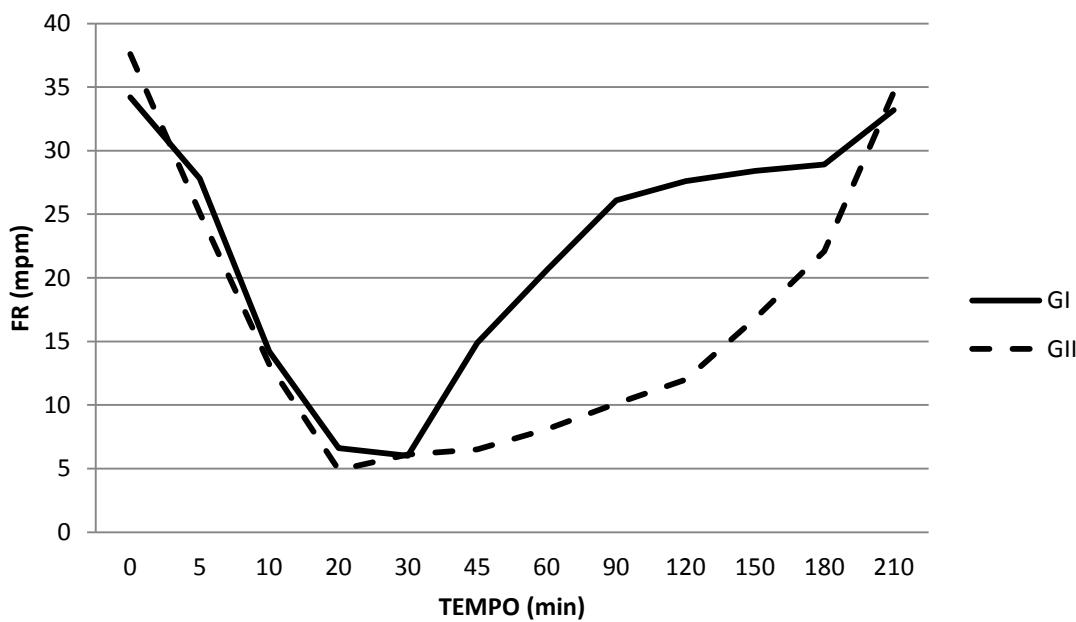
Com interesse em verificar a existência ou não de diferenças estatisticamente significantes entre os pesos dos animais dos dois grupos, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney, com prova bilateral, e nível de significância de 0,05. O valor da probabilidade encontrado foi de $p=0,17$, indicando que houve diferenças, estatisticamente significantes entre os pesos dos animais dos dois grupos, sendo que o peso médio do GI foi de 3,616 kg e o peso médio do GII foi de 1,71 kg. Diferença que provavelmente não interferiu nos resultados obtidos visto que a dose calculada foi proporcional ao peso de cada animal.

Os movimentos respiratórios decresceram em sua intensidade à medida que o efeito do BNM se tornava mais consistente. Aos cinco minutos após administração, notou-se redução da frequência respiratória (FR) nos dois grupos. O GI que apresentou, no tempo 0, FR média de 34,2 mpm que reduziu para uma média de 27,8 mpm; já o GII decresceu de 37,6 mpm para 25,1 mpm também no tempo 5. Essa queda da FR continuou, em média, até 30 minutos após a administração do pancurônio. Os valores da frequência respiratória só voltaram ao normal após 210 minutos da administração do pancurônio (Gráfico 01).

Essa queda da frequência respiratória é ocasionada pela paralisia motora dos músculos *seratus*, *obliquus abdomini*, *transversus abdominais* e *pectoralis* que atuam nos jabutis de forma semelhante ao diafragma dos mamíferos (HANSEN, 1949; WOOD; LENFANT, 1976).

Nenhum animal do GI apresentou apnêia, enquanto que no GII, três animais apresentaram apnêia, que foi verificada em dois animais 20 minutos após a administração do pancurônio e em um animal, aos 45 minutos. Nesses animais foi necessário a administração de doxapram na dose de 5mg/ kg e de sulfato de atropina a 0,01mg/kg, como feito por Bosso (2008) que notou apnêia em 11 dos 20 cágados submetidos a administração de pancurônio. Mesmo em apneia, nenhum animal apresentou cianose, o que comprova a capacidade dos répteis em manter-se em apneia por períodos prolongados, podendo fazer respiração anaeróbia. Existem relatos de quelônios do gênero *Pseudemys* que sobreviveram 27 horas na ausência de oxigênio e de duas iguanas que sobreviveram 4,5 horas nas mesmas condições (BENNET, 1992).

Gráfico 01. Média da frequência respiratória nos grupos GI e GII, submetidos à administração de pancurônio nas doses de 0,02 e 0,04 mg/ kg respectivamente



Corroborando com a afirmação de Taylor (2001) e de Speight e Avery (1972), a frequência cardíaca (FC) do GI apresentou um moderado aumento, saindo de uma média de 32,1 bmp para 36,4 após 20 minutos da administração do pancurônio. Aumento tão discreto que não chegou a ser estatisticamente significante. Esse pequeno aumento na FC pode ser consequência do efeito bloqueador muscarínico e estimulante ganglionar do pancurônio (TAYLOR, 2001; SPEIGHT; Avery, 1972). No GII a média da FC se manteve constante durante todo o tempo de avaliação dos animais.

Todos os animais do GI e GII apresentaram perda da relação de endireitamento (Figura 1), sendo que esta foi evidente, em 19 animais, nos primeiros 10 minutos e, em um animal (GII) já aos 5 minutos após administração do fármaco. Os animais do GI recuperaram essa noção de endireitamento em média, 40 minutos após a administração do pancurônio, já os jabutis do GII, permaneceram mais tempo, recuperando a relação de endireitamento apenas após uma média de 94,5 minutos.

O relaxamento cloacal foi averiguado nos dois grupos, em todos os animais, aparecendo uma diferença significativa entre os grupos apenas aos 90 minutos após a administração do pancurônio, na qual os animais do GII permaneceram com o relaxamento enquanto que os animais do GI já apresentavam cloaca contraída (Figura 1).



Figura 01. Note o relaxamento cloacal, que foi verificado nos dois grupos submetidos a administração do pancurônio. Note ainda, que o animal não apresenta movimentação dos membros, caracterizando a perda da relação de endireitamento.

Os reflexos palpebrais e pupilares não foram afetados em 7 animais do GI, enquanto que todos os animais do GII perderam os reflexos (Figura 2). O grupo II corrobora com a afirmação de Rang et al. (2007) que relata que os primeiros músculos a serem afetados pelos bloqueadores neuromusculares são os músculos extrínsecos do olho e os pequenos músculos da face. No GI esse achado provavelmente não foi visualizado em consequência da dose administrada, visto que, Taylor (2001) e Speight e Avery (1972) descrevem que a dose ideal, em humanos, seria de 0,04 mg/kg. Não há relatos de dosagem para jabutis.



Figura 02. Avaliação do reflexo pupilar

Todos os animais (GI e GII) apresentaram grau 3 na manipulação e relaxamento muscular, atingindo esse nível aos 20 minutos após a administração do pancurônio. A diferença entre os grupos foi na duração desse período, que no GII permaneceu em média 43 minutos, enquanto que no GI, essa facilidade de manipulação e o relaxamento muscular, duraram apenas 15 minutos. Dessa forma, pode-se afirmar que tanto a dose de 0,02 mg/ kg quanto a de 0,04 mg/ kg permitiriam a intubação traqueal desses animais.

A locomoção dos jabutis ficou comprometida tanto no G1 quanto no G2, não havendo diferença estatisticamente significante entre os grupos até os 90 minutos após administração do pancurônio. Aos 90 minutos essa diferença foi observada com $p=0,0152$, tempo no qual os animais do GII permaneciam com dificuldade de locomoção enquanto que todos os animais do GI já haviam recuperado sua locomoção. Dos 10 animais do GII, dois recuperaram sua locomoção normal aos 90 minutos, um aos 120 minutos, um aos 150 minutos e 06 apenas aos 180 minutos após a administração do pancurônio.

Foi necessária a administração de neostigmina em todos os animais, visto que todos atingiram nível 3 na manipulação, relaxamento muscular e locomoção. No GI o tempo médio para administração da neostigmina foi de 25,2 minutos e no GII foi de 21,9 minutos após a administração do pancurônio. A neostigmina inibe a ação da acetilcolinesterase, provocando o aumento da acetilcolina que compete com o pancurônio na ligação com o receptor, recuperando assim a função neuromuscular (MAIA, 2002).

Em humanos, para reverter o bloqueio neuromuscular, utiliza-se a neostigmina na dose de 0,04 mg/kg. Sua ação começa após 3 minutos da administração e atinge efeito máximo entre 7 e 11 minutos. No entanto, sabe-se que relaxantes musculares de duração intermediária parecem ser mais fáceis de reverter do que os de duração longa, como o pancurônio (MAIA, 2002). Neste estudo, a dose utilizada de 0,07 mg/ kg foi eficiente para reverter os efeitos do pancurônio, o que corrobora com os achados de Bosso (2008) em cágados.

Quando submetidos ao estímulo doloroso, todos os animais (GI e GII) perderam a capacidade de resposta. Dos 10 animais do GI, um parou de responder ao estímulo aos 10 minutos enquanto que os outros nove perderam essa capacidade de resposta aos 20 minutos. Dos animais do GII, três pararam de responder aos 10 minutos e os outros sete jabutis, aos 20 minutos. A ausência de retirada do membro não significa que o animal

não esteja sentindo dor, isso foi comprovado em um experimento realizado em 1947, no qual um homem foi completamente curarizado sob ventilação artificial e afirmou que mesmo quando a paralisia foi completa, a percepção da dor e consciência permaneceram totalmente normais (RANG et al., 2007).

4. CONCLUSÕES

A administração de pancurônio em *Chelonoidis carbonaria* provoca queda na frequência respiratória, podendo ocasionar apnéia na dosagem de 0,04 mg/kg; contudo não afeta significativamente a frequência cardíaca. Tanto na dose de 0,02 mg/kg quanto na dose de 0,04mg/kg provoca perda da relação de endireitamento, facilidade de manipulação e inibe a locomoção.

Referências

- BENNETT, R.A. Current methods in avian anesthesia. In: ACVS VETERINARY SYMPOSIUM, 20, 1992, Miami: American College of veterinary Surgeons, 1992. 636p. p.619 – 624.
- BIENZLE, D.; BOYD, C.J. Sedative effects os ketamine and midazolam in snapping turtles (*Chelydra serpentina*). **Journal os Zoo and Wildlife Medicine**. Upper Arlington, v.23, n.2, p.201-204. 1992.
- BOSSO, A.C.S. Uso de Rocurônio, pancurônio e atracúrio em *Pdocnemis expansa* (Schweigger, 1812) (Testudines, Podocnemididae). 90f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2008.
- BRUNTON, L.L.; PARKER, K.L.; BLUMENTHAL, D.K.; BUXTON, I.L.O. **Goodman & Gilman: manual de farmacologia e terapêutica**. Porto Alegre: AMGH, 2010.
- HANSEN, I.B. The breathing mechanism of turtles. **Science**. Washington, v.94, n.2429, p.64, 1949.
- MAIA, J.A.C. Reversão farmacológica do bloqueio neuromuscular. **Bloqueadores Neuromusculares: Bases Científicas e Uso clínico em anestesiologia**. Rio de Janeiro: SAERJ, 2002, cap. 03, p. 55-78.
- MELO, P.A. Pancurônio. **Bloqueadores Neuromusculares - Bases Científicas e Uso Clínico em Anestesiologia**. Rio de Janeiro: SAERJ. Cap. 09, p. 125-134, 2002.

MESSONIER, S.P. Common reptile diseases and tratament. **Texas: Blackwell Science**, 1996. p.1-3, 103-128.

PRIOR, C. ; TIAN, L.; DEMPSTER, J.; MARSHALL, I.G. Prejunctional actions of muscle relaxants: synaptic vesicles and transmitter mobilization as sites os action. **Gen Pharmacol**, 26, 1995. p. 659-666.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Rang & Dale Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

SIEGEL, S. Estatística não-paramétrica, para as ciências do comportamento. Tradução Alfredo Alves de Farias, Ed. McGraw-Hill do Brasil: São Paulo, 1975, 350p.

SPEIGHT, T.M.; AVERY, G.S. Pancuronio Bromide: A review of its pharmacological properties and clinical application. **Drugs**. 1972; v. 4, n.3-4, p. 163 -223.

TAYLOR, P. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic gagna. In: Hardman J.G.; Limbird, L. E.; Gilman A. G. eds. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 10th ed. New York, Mc GrawHill, 193-213, 2001.

WOOD, S.C.; LENFANT, C.J. Respiration: mechanics, control and gas exchange. In: GANS, C. **Biology of the Reptilia**, v.5. São Diego: Academic Press, 1976.

CAPÍTULO 04. USO ATRACÚRIO EM JABUTI -

Chelonoidis carbonaria (SPIX, 1824)

Resumo

Verificou-se os efeitos do atracúrio sobre a frequência cardíaca, respiratória, reflexo palpebral, pupilar, relaxamento cloacal, reflexo de endireitamento, movimentação e sobre a sensibilidade dolorosa dos jabutis, por um período de até 3 horas após a administração do fármaco. Para isso foram utilizados 20 jabutis, distribuídos em dois grupos ($n=10$), o primeiro foi submetido à dose de 0,6 mg/ kg/ IM, e o segundo à dose de 0,8 mg/ kg/ IM. Para reverter o bloqueio neuromuscular, utilizou-se a neostigmina na dose de 0,07 mg/ kg/ IM. A administração de atracúrio em *Chelonoidis carbonaria* não provoca alterações estatisticamente significantes na frequência respiratória, cardíaca, relaxamento cloacal, reflexo pupilar e palpebral, nem no relaxamento muscular, reflexo de endireitamento ou na locomoção e sensibilidade dolorosa dos animais.

Palavras-chave: Bloqueador neuromuscular. Répteis. Curare.

1. INTRODUÇÃO

Mesmo se tratando de um animal silvestre, o jabuti tem se destacado como animal de estimação (CARVALHO, 2004). Essa criação fora do seu habitat natural provoca diversas alterações que não seriam comuns quando em vida livre (MESSONIER, 1996).

De acordo com Bienzle e Boyd (1992), a contenção farmacológica de quelônios para anamnese de rotina, procedimentos diagnósticos ou terapêuticos é frequentemente requeridos em zoológicos ou atendimentos a animais selvagens e exóticos e em criatórios. Todavia não há estudos que descrevam o uso de bloqueadores neuromusculares em jabutis.

Os bloqueadores neuromusculares não despolarizantes atuam como antagonistas competitivos dos receptores da ACh situados na placa terminal (RANG et al., 2007) e parece que alguns agentes também bloqueiam auto-receptores pré-sinápticos, inibindo, dessa forma, a liberação de ACh durante a estimulação repetitiva do nervo motor (PRIOR et al., 1995).

O atracúrio pertence à classe química dos benzilisoquinolínicos, é constituído por mistura de dez isômeros ópticos e geométricos (LIEN et al., 1995). Possui duração clínica menor que a do pancurônio, apresentando como vantagem adicional pouca dependência de órgãos para sua eliminação (HUNTER, JONES, UTTING, 1982).

Foi o primeiro bloqueador não despolarizante com metabolização plasmática utilizado na prática clínica. Desse modo, representou um avanço significativo, pelo fato de sua degradação ocorrer através de reação química (Eliminação de Hofmann) que não é afetada por desordens biológicas. Apenas pequena quantidade é eliminada por via renal e não há eliminação biliar (MILLER, 2000).

Em humanos a dose indicada é de 0,5mg/kg IV para indução, e de 0,1 a 0,25mg/kg para a manutenção a cada 10 a 20 minutos. Em pacientes obesos, a dose deve basear-se na massa magra (MORGAN, 2002). Para acelerar o inicio do efeito, pode-se aumentar a dose, no entanto, este efeito é limitado pela liberação de histamina. Não há influência de idade quanto ao tempo de recuperação do bloqueio neuromuscular (BARASCH, 2000).

Em altas doses, o fármaco induz a liberação de histamina, resultando em eritema facial e em hipotensão arterial. Esses efeitos podem ser minimizados através da injeção lenta ou administração de doses fracionadas. Pode se ainda associar a administração de bloqueadores dos receptores H1 e H2 da histamina, na tentativa de prevenir as manifestações cardiovasculares. Há relatos de ocorrência de broncoespasmo após a administração do produto em pacientes asmáticos (BARASCH, 2000).

O presente estudo objetivou verificar os efeitos do atracúrio sobre a frequência cardíaca, respiratória, reflexo palpebral, pupilar, relaxamento cloacal, reflexo de endireitamento, movimentação e sobre a sensibilidade dolorosa dos jabutis.

2. MATERIAL E MÉTODO

Sob licença nº 47726-1 do SISBIO e nº 136/15 do Comitê de ética em utilização de animais – Universidade Federal de Uberlândia (UFU), foram utilizados 20 jabutis saudáveis, *Chelonoidis carbonaria* (SPIX, 1824), adultos, provenientes do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Animais Selvagens - UFU.

Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos (n=10), sendo que o primeiro recebeu sequencialmente atracúrio 0,6 mg/ kg IM e neostigmina 0,07 mg/ kg

IM (G1) e o segundo recebeu atracúrio 0,8 mg/ kg IM e nestigmina 0,07mg/kg IM (G2), de acordo com o sugerido por Bosso (2008). Após antisepsia, o atracúrio foi aplicado na musculatura do membro torácico esquerdo e a neostigmina, cinco minutos após relaxamento muscular 3 e manipulação 3, na musculatura do membro torácico direito, utilizando seringas acopladas a agulhas hipodérmicas 25 x 0,70 mm.

Nos tempos 0 (administração do pancurônio), 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 e 210 minutos foram aferidos os seguintes parâmetros (tabela 01):

1. Frequência respiratória: contagem dos movimentos respiratórios realizados em um minuto (mpm), esperando-se para o início da contagem um primeiro movimento respiratório em um tempo de espera de, no máximo, cinco minutos, através dos movimentos de bombeamento da pele da base dos membros.
2. Frequência cardíaca: a aferição da taxa e ritmo foi monitorada em batimentos por minuto (bmp), com auxílio do aparelho de Doppler vascular com seu probe colocado na entrada torácica e apontado na direção do coração.
3. Reação de endireitamento:
0 - Presença da tentativa do animal em virar-se do decúbito dorsal;
3- Ausência dessa tentativa;
4. Relaxamento do esfíncter da cloaca:
4- Esfíncter da cloaca mantém-se contraído;
5- Esfíncter relaxado;
5. Reflexo palpebral:
4- O animal cerra as pálpebras quando se toca delicadamente na rima de um olho;
5- Ausência desse reflexo;
6. Reflexo pupilar:
4- Quando se incide a luz sobre o olho, a pupila se contrai;
5- Ausência de contração pupilar, quando ocorre o estímulo luminoso;
7. Manipulação:
1- Há dificuldade de flexão e extensão manual da cabeça, membros, cauda e de abertura da boca do animal;
2- Situação intermediária;
3- Não há resistência em se manipular a cabeça, membros e cauda, assim como em se abrir a boca dos animais e em se inserir uma sonda na traquéia;

Tabela 01. Esquema para avaliação dos animais:

1 – Permanência do membro									
Estimulo doloroso na cauda									
0 – Retirada do membro									
1 – Permanência do membro									

8. Relaxamento muscular:

- 1- O animal mantém a cabeça elevada ou retraída;
- 2- Situação intermediária;
- 3- A cabeça, membros e cauda permanecem suspensos e relaxados;

9. Locomoção:

- 1- Animal com capacidade normal de se locomover;
- 2- Dificuldade de locomoção;
- 3- Ausência de locomoção;

10. Resposta a estimulo doloroso: com uma pinça hemostática Kelly curva de 16 cm fechada no máximo até a primeira trava sobre as falanges da mão, espera-se a resposta de retirada do estimulo doloroso, classificada como:

- 4- Retirada do membro;
- 5- Entendida como uma incapacidade de resposta à agressão e não como analgesia;

11. Resposta a um estimulo doloroso dos membros pelvinos: procedimento semelhante ao item 10, porém com pinçamento das falanges dos pés;

12. Resposta a um estimulo doloroso na cauda: procedimento semelhante ao ítem 10, porém com pinçamento da pele da cauda.

Considerou-se como efeito ótimo do atracúrio quando se obteve relaxamento muscular e manipulação 3, com perda do reflexo palpebral.

Como sugerido por Bossso (2008), em casos emergenciais, como broncoespasmo, bradicardia prolongada ou necessidade de estimulante respiratório, seriam utilizados o sulfato de atropina 0,01 a 0,04 mg/ kg, IM; o cloridrato de doxapram na dose de 4 a 6 mg/ kg, IM e a dexametasona a 0,60 a 1,25 mg/ kg, IM.

Com o objetivo de verificar a existência ou não de diferenças, estatisticamente significantes, entre os efeitos das dosagens de 0,6 mg/ kg e 0,8 mg/ kg de atracúrio, foi aplicado o teste U de Mann-Whitney (SIEGEL, 1975), aos valores obtidos nos

diferentes tempos de aplicação do medicamento. O nível de significância foi estabelecido em 0,05, em uma prova bilateral.

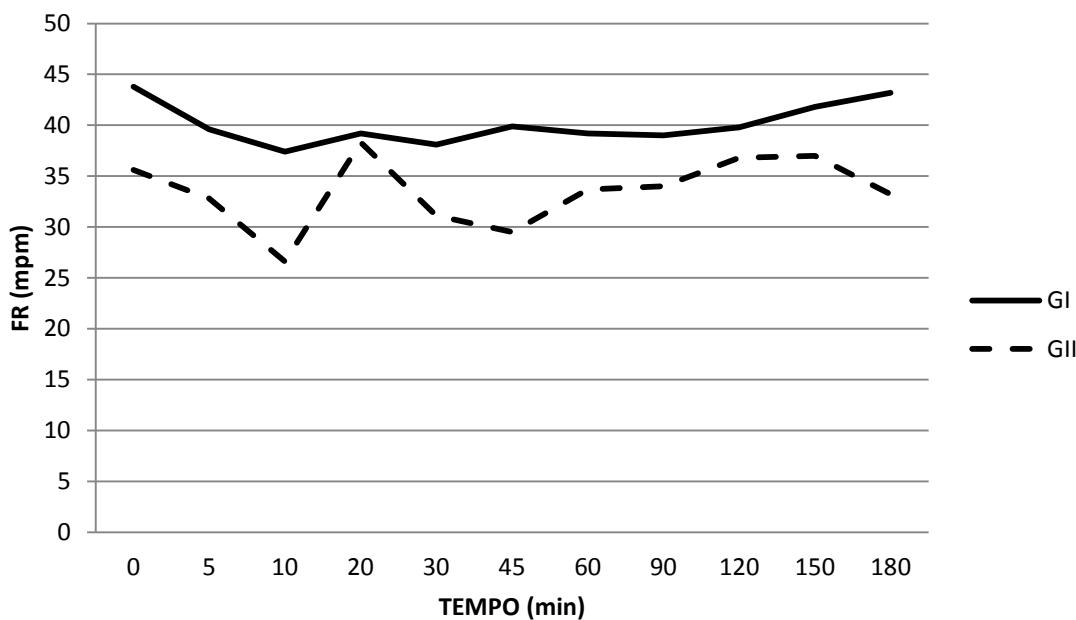
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com interesse em verificar a existência ou não de diferenças estatisticamente significantes entre os pesos dos animais dos dois grupos, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney, com prova bilateral, e nível de significância de 0,05. O valor da probabilidade encontrado foi de $p=0,2879$, indicando que não houve diferenças, estatisticamente significantes entre os pesos dos animais. O peso médio dos animais do GI foi de 2,290 kg e do GII de 1,950 kg.

Os movimentos respiratórios se mantiveram constantes em todo o período avaliado, não apresentando diferença estatisticamente significante em nenhum dos tempos analisados e não houve apnêia (Gráfico 01).

Em um experimento realizado em 1947, no qual um homem foi completamente curarizado sob ventilação artificial, notou-se que os músculos da respiração são os últimos a serem afetados e os primeiros a se recuperarem (RANG et al., 2007). Provavelmente, a não alteração da frequência respiratória neste experimento, aconteceu em consequência da dose, que não foi suficiente para ocasionar paralisia motora dos músculos *seratus*, *obliquus abdomini*, *transversus abdominais* e *pectoralis* que atuam nos jabutis de forma semelhante ao diafragma dos mamíferos (HANSEN, 1949; WOOD; LENFANT, 1976). A dose usada nos dois grupos foi de 0,6 mg/ kg e de 0,8 mg/ kg respectivamente, valores superiores aos praticados na medicina humana que é de 0,5 mg/ kg. Contudo, o uso do atracúrio em humanos é de forma intravenosa, que diferente da administração intramuscular, apresenta biodisponibilidade total.

Gráfico 01. Média da frequência respiratória nos grupos GI e GII, submetidos à administração de pancurônio nas doses de 0,02 e 0,04 mg/ kg respectivamente



Sabe-se que altas doses de atracúrio pode induzir a liberação de histamina com consequente hipotensão arterial e taquicardia compensatória, tanto que, indica-se o seu uso associado a antagonistas histaminérgicos (BARASCH, 2000). Nesse estudo fez-se uso do atracúrio sem associação com bloqueadores de H1 e H2, e mesmo assim, não houve alteração na frequência cardíaca, nem em relação ao tempo, nem quando comparado as duas dosagens. Provavelmente porque mesmo a dose de 0,08mg/ kg não foi o suficiente para liberação de histamina. A média da frequência cardíaca no GI variou de 33,6 a 37,6 bmp enquanto que no GII foi de 31,1 a 39,1 bmp.

Apenas 6 animais perderam a relação de endireitamento, três animais dos GI e três do GII. Todos os animais mantiveram os reflexos palpebrais e pupilares, assim como a contração da cloaca.

Dos 20 jabutis do GI e GII, apenas 1 (GI) apresentou manipulação, relaxamento muscular e locomoção com escore 3. Neste animal a neostigmina foi administrado 36 minutos após administração do atracúrio. Todos os outros 19 animais atingiram apenas “2” nesses parâmetros, não sendo necessário o uso de neostigmina. Além disso, durante todo o tempo, todos os animais apresentaram capacidade de retirada do membro, quando submetidos ao estímulo doloroso.



Figura 01. Jabuti sendo submetido ao teste de sensibilidade dolorosa. Note o pinçamento do membro pélvico.

Entende-se então, que o atracúrio nas doses testadas seria útil para anamnese de rotina, procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, mas não seria indicado para intubação quando forem necessários anestésicos inalatórios. É necessário novos experimentos, com doses superiores as doses testadas neste estudo, para que se estabeleça uma dose ótima. Ou então, experimentos que alterem a via de administração.

4. CONCLUSÕES

A administração de atracúrio em *Chelonoidis carbonaria* não provoca alterações estatisticamente significantes na frequência respiratória, cardíaca, relaxamento cloacal, reflexo pupilar e palpebral, nem no relaxamento muscular, reflexo de endireitamento ou na locomoção e sensibilidade dolorosa dos animais.

Referências

BARASCH, P.G. Clinical Anesthesia. - Editora Lippincot Willians e Wilkins, 4ed., 2000, p . 427 – 428

BIENZLE, D.; BOYD, C.J. Sedative effects os ketamine and midazolam in snapping turtles (*Chelydra serpentina*). **Journal os Zoo and Wildlife Medicine**. Upper Arlington, v.23, n.2, p.201-204. 1992.

BOSSO, A.C.S. Uso de Rocurônio, pancurônio e atracúrio em *Podocnemis expansa* (Schweigger, 1812) (Testudines, Podocnemididae). 90f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2008.

CARVALHO, R.C. **Topografia vértebro-medular e anestesia espinhal em jabuti das “patas vermelhas” (*Chelonoidis carbonaria*) (SPIX, 1924).** 128f. Dissertação (Mestrado em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres) – faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

HANSEN, I.B. The breathing mechanism of turtles. **Science.** Washington, v.94, n.2429, p.64, 1949.

HUNTER, J.M.; JONES, R.S.; UTTING, J.E. Use of atracurium in patients with no renal function. **British Journal of Anaesthesia,** 1982, v.54, p.1251-1258.

LIEN, C.A.; BELMONT, M.R.; ABALOS, A.; EPPICH, L.; QUESSY, S. ABOUDONIA, M.M.; SAVARESE, J.J. The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid barbiturate anesthesia. **Anesthesiology,** 1995, v.82, p.1131-1138.

MESSONIER, S.P. Common reptile diseases and tratament. **Texas: Blackwell Science,** 1996. p.1-3, 103-128.

MILLER, R.D. Anesthesia. - Editora Churchill Livingstone, 5a ed., 2000, p. 450 – 45

MORGAN, E.G. Clinical Anesthesiology. - Editora Lange Medica Books, 3a ed., 2002, p. 191 - 192

PRIOR, C. ; TIAN, L.; DEMPSTER, J.; MARSHALL, I.G. Prejunctional actions of muscle relaxants: synaptic vesicles and transmitter mobilization as sites os action. **Gen Pharmacol,** 26, 1995. p. 659-666.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Rang & Dale Farmacologia.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

SIEGEL, S. Estatística não-paramétrica, para as ciências do comportamento. Tradução Alfredo Alves de Farias, Ed. McGraw-Hill do Brasil: São Paulo, 1975, 350p.

WOOD, S.C.; LENFANT, C.J. Respiration: mechanics, control and gas exchange. In: GANS, C. **Biology of the Reptilia,** v.5. São Diego: Academic Press, 1976.