

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**EFEITOS DO CITRATO DE FENTANILA EM  
*Trachemys dorbigni* (DUMÉRIL e BIBRON, 1835) E  
*Trachemys scripta elegans* (WIED, 1839)**

**Árthur Paulino Sanzo Kaminishi**  
Médico Veterinário

UBERLÂNDIA- MINAS GERAIS – BRASIL  
Fevereiro de 2013

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**EFEITOS DO CITRATO DE FENTANILA EM  
*Trachemys dorbigni* (DUMÉRIL e BIBRON, 1835) E  
*Trachemys scripta elegans* (WIED, 1839)**

**Árthur Paulino Sanzo Kaminishi**

**Orientador: Prof. Dr. André Luiz Quagliatto Santos**

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Veterinária – UFU, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias (Saúde Animal).

UBERLÂNDIA - MG  
Fevereiro de 2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

K15e  
2013 Kaminishi, Arthur Paulino Sanzo, 1985-  
Efeitos do citrato de fentanila em *Trachemys dorbigni* (Duméril e  
Bibron, 1835) e *Trachemys scripta elegans* (Wied, 1839) / Arthur  
Paulino Sanzo Kaminishi. -- 2013.  
46 f. : il.

Orientador: André Luiz Quagliatto Santos.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pro-  
grama de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.  
Inclui bibliografia.

1. Veterinária - Teses. 2. Tartaruga - Teses. 3. Anestesia veterinária  
- Teses. I. Santos, André Luiz Quagliatto. II. Universidade Federal de  
Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. III.  
Título.

---

CDU: 619

## SUMÁRIO

	Página
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	5
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	7
2.1 Características dos répteis.....	7
2.2 <i>Trachemys scripta elegans</i> e <i>Trachemys dorbigni</i> .....	8
2.3 Anestesia em répteis.....	11
2.4 Opióides .....	14
2.5 Citrato de Fentanila .....	17
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	19
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	22
<b>5 CONCLUSÕES</b> .....	32
REFERÊNCIAS .....	33
APÊNDICE .....	43

## EFEITOS DO CITRATO DE FENTANILA EM *Trachemys dorbigni* (DUMÉRIL e BIBRON, 1835) E *Trachemys scripta elegans* (WIED, 1839)

**RESUMO** – Foram utilizados 30 animais, 15 *Trachemys dorbigni* e 15 *Trachemys scripta elegans*, com massa corporal variando de 0,750 a 1,800 kg, provenientes do acervo do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Animais Silvestres - UFU (LAPAS). Cada espécie foi separada em dois grupos, sendo um experimental, com 10 animais, e outro controle, com cinco animais. Foi administrado citrato de fentanila 0,05 mg/kg aos grupos experimentais, e solução fisiológica 1 ml/kg aos grupos controle, todos por via subcutânea (SC), com o objetivo de avaliar os efeitos deste fármaco e definir sua eficiência analgésica. Foram monitoradas a coloração da mucosa oral, temperatura cloacal e frequência cardíaca, bem como qualquer reação adversa proveniente dos efeitos farmacológicos. Para o estímulo nociceptivo, utilizou-se compressão mecânica com força de cisalhamento de até 2000 g sobre as falanges, tecido interdigital e extremidade da cauda. A dose 0,05 mg/kg proporcionou analgesia em todos os animais, tendo seus efeitos iniciados em média 10 minutos após a aplicação e duração de  $134 \pm 26$  minutos e  $120 \pm 20$  minutos para *Trachemys dorbigni* e *Trachemys scripta elegans*, respectivamente. Em 80% dos animais houve ausência total de reação frente ao estímulo nociceptivo máximo, com duração média de  $39 \pm 10$  minutos para *T. dorbigni* e  $30 \pm 12$  minutos para *T. scripta elegans*. Não se notou cianose da mucosa oral, e em relação à frequência cardíaca e temperatura cloacal, não houve diferenças relevantes. Conclui-se que o protocolo de citrato de fentanila 0,05 mg/kg SC é capaz de promover analgesia em *Trachemys dorbigni* e em *Trachemys scripta elegans*, não produzindo alterações fisiológicas significativas que coloquem o animal em risco.

**Palavras-Chave:** analgesia, opióide, testudines

**EFFECTS OF FENTANYL CITRATE IN *Trachemys dorbigni* (DUMERIL e BIBRON, 1835) AND *Trachemys scripta elegans* (WIED, 1839)**

**ABSTRACT** - A total of 30 animals have been used, 15 *Trachemys dorbigni* and 15 *Trachemys scripta elegans*, with body mass index ranging from 0.750 to 1.800 kg, from the Wild Animals Research and Education Laboratory (LAPAS). Each species was separated into two groups: an experimental, with 10 animals, and a control, with five animals. It was applied fentanyl citrate 0.05 mg/kg to experimental groups, and physiological solution 1 ml/kg to the control groups, injected subcutaneously (SC), with the purpose of evaluating the effects of this drug and define their analgesic efficiency. The coloring of oral mucosa, cloacal temperature and heart rate, as well as any adverse reaction from pharmacological effects were monitored. For nociceptive stimulus, it was used the mechanical compression shear force of up to 2,000grams over the phalanges, interdigital tissue and the tail end. The 0.05 mg/kg dose caused analgesia in all of the animals, and the effects started 10 minutes after the application and lasted  $134 \pm 26$  minutes and  $120 \pm 20$  minutes for *Trachemys dorbigni* and *Trachemys scripta elegans*, respectively. In 80% of the animals there was total absence of reaction to maximum nociceptive stimulus, with an average duration of  $39 \pm 10$  minutes for *T. dorbigni* and  $30 \pm 12$  minutes for *T. scripta elegans*. Cyanosis of the oral mucosa was not noticed, and in relation to heart rate and cloacal temperature there were no relevant differences. It is concluded that the protocol of fentanyl citrate 0.05 mg/kg SC is capable of promoting analgesia in *Trachemys dorbigni* and *Trachemys scripta elegans*, producing no significant physiological changes that put the animal at risk.

**KEY WORDS:** analgesia, opioid, testudines

## 1 INTRODUÇÃO

Os répteis são muito populares como animais de estimação, amplamente utilizados comercialmente (CENAQUA, 1992; GREENE, 2004), além de serem encontrados em zoológicos (READ, 2004).

A contenção física isolada é a forma mais econômica e rápida de imobilizar esses animais, porém não fornece analgesia, e conseqüentemente, provoca sofrimento quando se realizam procedimentos dolorosos. Além disso, alguns répteis quando mordem são capazes de causar sérios danos ou até matar o manipulador (SCHUMACHER, 2007).

O gênero *Trachemys*, da família Emydidae, possui a mais ampla distribuição do que qualquer outro gênero de tartaruga na América (SEIDEL, 2002). Deste gênero de quelônios são descritas aproximadamente 26 espécies, sendo 19 reconhecidas como subespécie de *Trachemys scripta* (ERNST, 1990; COUTINHO, 2002; SEIDEL, 2002). O Brasil apresenta, a nível específico, três representantes: *Trachemys adiutrix*, *Trachemys dorbigni* (VANZOLINI, 1995) e *Trachemys scripta*, esta última comum ao sul dos Estados Unidos e norte do México, comercializada no mundo inteiro, e pode ser encontrada em diversos países, inclusive em ambientes naturais competindo com as espécies nativas (COUTINHO, 2002).

Durante séculos, filósofos e cientistas debateram sobre a existência de dor em animais, e hoje a gestão da dor e do sofrimento é vista como uma crítica parte da saúde e cuidados dos animais. No caso da medicina veterinária, a recompensa dada ao avanço da saúde de animais domésticos excede em muito ao que é atribuído a suas contrapartes exóticas. Em nenhum lugar isso é mais evidente do que no tratamento e pesquisas da dor em animais exóticos (JIMENEZ, 2012).

Diversos fármacos, doses e técnicas anestésicas são utilizados em répteis e o sucesso da anestesia nesses animais depende da experiência, habilidade e conhecimento do anestesiológico veterinário. A morfologia e a fisiologia dos répteis diferem em muitos aspectos dos mamíferos e entre si (SCHUMACHER, 1996).

Um benefício da utilização de analgésicos nos procedimentos anestésicos, é a redução na quantidade de anestésico geral necessário para obter anestesia cirúrgica (SCHUMACHER, 1996). E com o aumento das realizações de cirurgias em répteis, um adequado manejo da dor nesses animais é uma preocupação para os médicos veterinários (READ, 2004).

Apesar do conceito de analgesia preventiva buscar evitar a sensibilização da cadeia da dor nas fases pré, trans e pós-anestésica, em quelônios pouco se conhece sobre os mecanismos nociceptivos, eficácia farmacológica e efeitos colaterais dos analgésicos e ainda da ação antinociceptiva desses fármacos (SLADKY, et al., 2009).

Os opióides agem modulando a nocicepção na periferia, medula e em áreas supraespinhais do sistema nervoso central (SNC). No entanto, devido ao fato dos répteis possuírem um SNC primitivo, a ação antinociceptiva desses fármacos precisa ser mais estudada (SLADKY et al., 2009).

O citrato de fentanila é um opióide primariamente agonista de receptor  $\mu$ , e como analgésico, estima-se que seja de 50 a 100 vezes mais potente do que a morfina (MASSONE, 2008).

O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos analgésicos e adversidades produzidas pelo citrato de fentanila na dose 0,05 mg/kg subcutânea em *Trachemys dorbigni* e *Trachemys scripta elegans*.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Características dos répteis

Tradicionalmente chamamos de répteis um grupo de animais que possuem em comum a ectotermia (temperatura corporal influenciada pela temperatura ambiental) e a pele recoberta por escamas. Esse grupo inclui diversas linhagens (lagartos, serpentes, anfisbêneas, quelônios e jacarés) (MARTINS e MOLINA, 2008).

Até dezembro de 2012, segundo um levantamento coordenado pela Sociedade Brasileira de Herpetologia, eram conhecidas para o território brasileiro 744 espécies de répteis, o que representa cerca de 8% das mais de nove mil espécies conhecidas no mundo. São seis espécies de jacarés (24% de todas as espécies do mundo), 36 de quelônios (11% da fauna mundial), 248 de lagartos (4% da fauna mundial), 386 de serpentes (11% da fauna mundial) e 68 de anfisbêneas (as cobras-de-duas-cabeças; 37% da fauna mundial) (BÉRNILS e COSTA, 2012). Dentre as 20 espécies de répteis consideradas ameaçadas ou extintas, seis são quelônios (MARTINS e MOLINA, 2008).

A ordem Testudines ou Chelonia é representada pelas tartarugas, cágados e jabutis. Esses animais possuem uma estrutura corporal bastante peculiar, não compartilhada por nenhum outro grupo de vertebrados. Seu corpo é revestido por um casco de ossos dérmicos, a parte dorsal é fundida à coluna vertebral, às costelas e às cinturas escapular e pélvica. Além disso, possuem um bico córneo ao invés de dentes. Essa estrutura corporal confere rigidez ao grupo quanto à movimentação e limita a sua diversidade de formas (POUGH et al., 2003). Por outro lado, o casco parece ser a chave do seu sucesso, pois permitiu que os quelônios permanecessem desde o Triássico até os dias de hoje com poucas modificações (ZUG, 1993).

O grupo é dividido em duas subordens com base na retração do pescoço. Os Pleurodira, onde estão inseridas as espécies que recolhem a cabeça para dentro do casco de forma horizontal e Cryptodira, onde estão agrupadas as espécies que retraem a cabeça dobrando o pescoço em forma de “S”. Cryptodira é a subordem

com o maior número de representantes. São encontrados na maior parte do Hemisfério Norte, América do Sul e na África, estando ausentes somente na Austrália. Entretanto, os Pleurodira estão distribuídos apenas no Hemisfério Sul (POUGH et al., 2003).

Tartarugas, cágados e jabutis normalmente não são tão bem representados em instituições zoológicas (museus de história natural e jardins zoológicos) como a herpetofauna Squamata, uma vez que necessitam de mais espaço e cuidados. Contudo, são comumente empregados como animais de estimação em todo o globo, com cerca de 42 espécies de sete famílias diferentes sendo comercializadas (MADER, 2006).

A influência da temperatura ambiental sobre os répteis os torna únicos, diferenciando-os pelo habitat ao qual são adaptados, sendo assim, os répteis têm temperatura ótima preferencial, variando entre os 20-38°C, conforme a espécie. Dentro deste intervalo, as diferentes espécies têm temperatura corporal preferida para cada função metabólica, seja digestão ou reprodução, e que varia de acordo com a estação do ano, idade e comportamento reprodutivo (GOULART, 2004). De forma geral, a temperatura de conforto para quelônios está compreendida entre 25-30°C (CUBAS e BAPTISTOTTE, 2006).

Sabe-se que diferentes espécies de répteis metabolizam fármacos de diferentes formas, por exemplo, tartarugas morrem com administração de ivermectina, o que não ocorre com a maioria das cobras e lagartos. Há muitas incógnitas em relação ao metabolismo ou ação de drogas aliviarem a dor em muitas espécies de répteis. Portanto, ao avaliar os sinais de dor de um paciente réptil, ou de decidir sobre qual analgésico usar, ou qual a dose e quantas vezes a administrar, deve-se levar em conta que não existe um padrão para os répteis (GREENACRE, 2008).

## 2.2 *Trachemys scripta elegans* e *Trachemys dorbignii*

O gênero *Trachemys* foi descrito por Agassiz em 1857 e ocorre em todas as Américas e em algumas ilhas da América Central, configurando-se como gênero de

distribuição ampla. Inicialmente suas espécies foram incluídas em outros gêneros, como *Chrysemys* e *Pseudemys*, contudo Seidel e Smith (1986) apresentaram evidências suficientes para separar o gênero (SOUZA, 2006).

Conforme Seidel (2002), o gênero *Trachemys* é representado por 15 espécies, mas se reconhecem 26 formas diferentes que podem ser consideradas subespécies, dependendo dos critérios adotados. No Brasil, o gênero está representado por duas espécies: *T. adiutrix* (VANZOLINI, 1995), restrita aos estados do Maranhão e Piauí (BATISTELLA et al., 2008), e *T. dorbigni*, que tem sua distribuição no Rio Grande do Sul, além do norte da Argentina e Uruguai (FRITZ e HAVAS, 2007).

Os tigres-d'água-de-orelha-vermelha (*Trachemys scripta elegans*), originalmente habitam o sul dos Estados Unidos da América e o norte do México, todavia, como consequência do tráfico internacional de animais chegou também ao Brasil, onde se adaptou muito bem e representa risco às espécies nativas por competição interespecífica (ERNST e BARBOUR, 1989). São quelônios que apresentam listras avermelhadas ou alaranjadas na região caudal aos olhos. Indivíduos jovens da espécie apresentam a carapaça e a pele variando de verde-amarelado a verde escuro com listras. A cor dos adultos perde os tons vivos e fica verde-oliva (ROCHA, 2005). A carapaça é oval e achatada em cima, seu plastrão é amarelo com manchas circulares escuras. Indivíduos adultos medem entre 13 e 29 cm de comprimento de carapaça (FERRONATO et al., 2009).

Os machos de *T. scripta elegans* são menores que as fêmeas e apresentam garras dianteiras bem longas, cauda longa e larga, e abertura cloacal que se estende além da borda da carapaça. As fêmeas apresentam garras dianteiras curtas, cauda mais curta e estreita e abertura cloacal que não se estende além da borda da carapaça (FERRONATO et al., 2009). Segundo Cubas e Baptistotte (2006), os tigres-d'água-de-orelha-vermelha possuem membros com membranas interdigitais que favorecem o nado e unhas que ajudam na movimentação em água rasa.

Já o tigre-d'água-brasileiro (*Trachemys dorbigni*) alcança uma distribuição mais meridional, ocorrendo na Argentina, no Uruguai e no Brasil, no estado do Rio Grande do Sul (ERNST, 1990), apesar de o gênero *Trachemys* ser próprio da região

Neártica (LEMA e FERREIRA, 1990). *Trachemys dorbigni* é distinguida pelo padrão com listras verdes e amarelas, pelo focinho curto e extremidades providas de membranas digitais com fortes unhas (CEI, 1993). A espécie exibe um acentuado dimorfismo sexual. As fêmeas desta espécie alcançam maiores tamanhos em relação aos machos, enquanto que os machos apresentam a cauda mais larga e mais comprida e progressivamente mais pigmentados (MOLINA, 1995; BAGER, 2003).

A base da alimentação dos indivíduos jovens é carnívora (70%), sendo que 30% da alimentação é de origem vegetal. Quando adultos, a maior parte da alimentação da *Trachemys* é vegetal (90%) e apenas 10% animal (BAGER, 2003). São animais conhecidos por seus hábitos onívoros, consumindo vegetação aquática, invertebrados e pequenos vertebrados (PARMENTER e AVERY, 1990; ROCHA, 2005). Preferem ambientes aquáticos quietos, calmos, com fundo de lama e com espaço suficiente para que possam tomar sol. Vivem em uma única região, saindo apenas para hibernar ou desovar. Atingem em média 30 anos de vida em ambiente natural (INSTITUTO, 2012).

As fêmeas de *Trachemys* são mais pesadas que os machos, com média de 1270 g de massa corporal durante a maturidade, enquanto os machos, 927 g (SILVEIRA et al., 2012), onde podem atingir um valor máximo de 2700 g em fêmeas e 1470 g em machos (MARTÍNEZ-SILVESTRE, et al., 2011).

Spotila e colaboradores (1990) citam que as temperaturas corpóreas preferidas por *T. scripta* tanto em campo quanto em laboratório ficam entre 28°C e 29°C, entretanto, Rocha (2005), descreveu mais de 8000 espécimes de *Trachemys dorbigni* e *Trachemys scripta elegans* vivendo em ambiente natural, onde a temperatura da água em que os indivíduos foram encontrados oscilava de 13,5°C no inverno a 32°C no verão, e mediu a temperatura cloacal de 858 *T. dorbigni* e 683 *T. scripta elegans*, capturados em ambiente aquático e terrestre, apresentando temperatura média de  $24,3 \pm 4,17^\circ\text{C}$ , e  $29,2 \pm 4,3^\circ\text{C}$ , respectivamente.

A introdução de espécies exóticas é um dos perigos que ameaçam a manutenção da diversidade biológica. Os resultados dessa introdução são imprevisíveis sem a investigação cuidadosa de demografia, utilização de recursos e interações bióticas (LODGE, 1993; KAREIVA, 1996). Moll e Moll (2004) citam que

exemplos claros de competição entre espécies introduzidas e nativas de quelônios são escassos. Uma das consequências mais prognosticáveis da introdução de uma espécie exótica é a competição entre espécies intimamente relacionadas (CADI e JOLY, 2003; MOLL e MOLL, 2004).

Martinez-Silvestre (1997) relata que *T. scripta elegans* está se reproduzindo em ambientes naturais na Espanha. Chen e Lue (1998) encontraram fêmeas ovadas, ninhos e filhotes de *T. scripta elegans* em seu estudo em Taiwan, indicando que esta espécie está estabelecida e já se reproduz nesta localidade.

No Brasil, o comércio de espécies pertencentes às subespécies de *T. scripta* ocorre há pelo menos 20 anos em lojas de animais de estimação. O que ocorre geralmente é que as pessoas adquirem as tartarugas ainda filhotes, e acreditam que elas não crescerão. Porém, ao atingir um determinado tamanho (chegam a aproximadamente 28 cm de carapaça) perdem o atrativo como animais de estimação, sendo então liberadas em lagos, lagoas, rios ou qualquer corpo d'água. Essa atitude parece ser uma constante em todo o mundo (ROCHA, 2005).

### 2.3 Anestesia em répteis

Por causa das defesas naturais dos répteis, há situações onde mesmo em um procedimento clínico simples se recorre à contenção química. No entanto, répteis são difíceis de anestésiar por causa da anatomia única e características fisiológicas. Quando da utilização de diversos agentes anestésicos, o metabolismo lento desses animais torna a indução e a recuperação visivelmente prolongadas em comparação com os mamíferos (BENNETT, 1998a).

A hipotermia foi uma das formas mais utilizadas de imobilização em répteis, porém hoje se sabe que esse método é doloroso, compromete a microflora gastrointestinal, diminui o metabolismo e a resposta imune, possivelmente resultando ainda em enterite e septicemia (JOHNSON, 1991).

Em uma pesquisa realizada entre clínicos veterinários pela "Association of Reptile and Amphibian Veterinarians", 98% dos entrevistados indicaram sua crença

de que os répteis sentem dor. No entanto, só 39% dos inquiridos neste estudo relataram o uso de analgésicos em menos de 50% de seus pacientes (READ, 2004).

As pesquisas mais recentes têm buscado formas de medir os efeitos analgésicos de diversos fármacos em répteis, e o método mais utilizado é o estímulo térmico (KUMMROW et al., 2008; SLADKY et al., 2006, 2007, 2008, 2009; BAKER et al., 2011). Porém, Mader (1998) analisando casos de queimaduras em répteis utilizados como animais de companhia constatou uma deficiência na capacidade desses animais perceberem a dor proveniente de fontes térmicas.

Todo animal é capaz de sentir dor, porém nossa capacidade de interpretar a dor nos répteis é limitada e nosso conhecimento de como aliviar é igualmente pobre (BENNETT, 1998b). Uma ferramenta muito utilizada são os fármacos analgésicos, que no período pré e transoperatório, reduzem a quantidade de anestésico geral necessário para obter anestesia cirúrgica (SCHUMACHER, 1996).

Muitos fármacos injetáveis, opióides, barbitúricos, relaxantes musculares, dissociativos têm sido usados para produzir imobilização e sedação de répteis (HEATON-JONES, 2004), porém as informações referentes à dor nesses animais têm sido tão escassas que a maioria dos veterinários tradicionais recorre a métodos aplicados em espécies de mamíferos. Infelizmente, isto pode conduzir a tratamentos não tão bem sucedidos e até mesmo fatais (JIMENEZ, 2012). Só em 2004 foi relatada a utilização de anti-inflamatórios não esperóides (AINEs) em répteis (WHITESIDE e BLACK, 2004).

A maioria dos medicamentos é administrada por via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC), por via oral não são confiáveis porque a absorção e distribuição são desconhecidas, e a via intravenosa (IV) geralmente é de difícil acesso (SCHUMACHER, 1996). Répteis têm um sistema porta renal, e as drogas podem ser tóxicas ou eliminadas pelos rins, sendo indicado não aplica-las na metade caudal do corpo (BENNETT, 1998a). Kummrow e colaboradores (2008) relatam a comparação da administração de buprenorfina no membro torácico com o membro pelvino de *Trachemys scripta elegans*, resultando em grande diferença nas concentrações plasmáticas, sendo que aplicações no membro pelvino apresentaram concentrações 80% menores.

Além disso, é de fundamental importância a manutenção de uma adequada faixa de temperatura na anestesia de répteis, prevenindo longos períodos de indução e recuperação. Por serem animais ectotérmicos, as reações enzimáticas termo-dependentes influenciam de forma direta na farmacocinética dos medicamentos (RANDALL et al., 2002).

Analgesia para répteis em um ambiente clínico veterinário é importante porque o alívio da dor em todos os vertebrados é considerado eticamente obrigatório (PAUL-MURPHY et al., 2004). Ademais, proporcionar analgesia durante e após procedimentos cirúrgicos pode facilitar a recuperação e a cura, e produzir um retorno mais rápido para comportamentos normais (HARDIE et al, 1997; LANG, 1999).

Um dos pilares da anestesia moderna é a aplicação do conceito de analgesia preventiva, que busca evitar a sensibilização da cadeia da dor nas fases pré, trans e pós-anestésica. Porém, no caso de quelônios, pouco se conhece sobre os mecanismos nociceptivos, eficácia farmacológica dos analgésicos e seus efeitos colaterais. Essa carência não deve impedir o uso de fármacos antinociceptivos como os opióides, AINEs e anestésicos locais (SLADK et al., 2009).

Na rotina clínica de répteis é comum o controle da dor crônica com AINEs, como cetoprofeno, carprofeno e meloxicam. Esses fármacos, apesar de conferirem analgesia e ação anti-inflamatória em quelônios, carecem de maiores pesquisas relacionadas aos prováveis efeitos secundários similares àqueles já observados em mamíferos, como irritação do trato gastrointestinal, toxicidade renal e diminuição da capacidade de coagulação. Neste sentido, é prudente que o anestesiologista considere os fatores limitantes da administração de AINEs em quelônios, como o uso concomitante de corticosteroides, estado de hidratação, presença de coagulopatias, doenças gastrintestinais e problemas renais (SLADK et al., 2009).

## 2.4 Opióides

Opióides são substâncias de origem endógena ou sintética, referindo-se de forma ampla a todos os compostos relacionados ao ópio. O termo *opium* deriva da palavra grega *opós*, que significa suco, pois o fármaco é retirado do suco da papoula (*Papaver somniferum*) (GUTSTEIN e AKIL, 2005).

Os estudos farmacológicos mostram que os opióides produzem analgesia em mamíferos através da ativação de um ou mais de três tipos distintos de receptores de opióides. A evidência para a multiplicidade de receptores de opióides em mamíferos foi observada pela primeira vez com estudos comportamentais (MARTIN et al, 1976), foi ainda confirmada por ensaios de ligação de substâncias radiomarcadas (LORD et al, 1977; GILLAN et al, 1980), e foi verificado por meio de técnicas de clonagem molecular para identificar três tipos de receptores opióides,  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$  (RAYNOR et al., 1994; GUTSTEIN e AKIL, 2005).

Os opióides são receptores metabotrópicos, ligados à proteína G para inibição da adenilciclase, e conseqüentemente diminuição da síntese de AMPc, um segundo mensageiro. Na membrana plasmática, facilitam a abertura dos canais de potássio, provocando hiperpolarização, e inibem a abertura dos canais de cálcio, impedindo a liberação de neurotransmissores (RANG et al., 2007). No caso do citrato de fentanila, ocorre também o bloqueio de canais de sódio, dificultando ainda mais a despolarização (HAESELER et al., 2006).

Estudos em peixes e anfíbios confirmam a presença de receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , similares aos encontrados em mamíferos (LI e KEITH, 1996; LOREZ e KEMALI, 1981; STEVENS e NEWMAN, 1999), e já é conhecida a presença de receptores opióides em répteis (DE LA IGLESIA; MARTINEZ-GUIJARRO e LOPEZ-GARCIA, 1994; REINER, 1987).

Em duas espécies de cobra foram relatados a presença de opióides endógenos do cérebro (NG e HON, 1986), e encontrou-se grande semelhança de receptores opióides  $\mu$  e  $\delta$  comparando-se tartarugas e ratos (XIA e HADDAD, 2001). Porém, a eficiência desses receptores em mediar a antinocicepção em répteis é questionável, havendo poucos experimentos comprovando os efeitos analgésicos de opióides em espécies isoladas (KUMMROW et al., 2008).

A ativação de receptores opióides por ligantes endógenos ou exógenos resulta em múltiplos efeitos como analgesia, depressão respiratória, euforia, liberação de hormônios, inibição do trato gastrointestinal e efeitos na ansiedade (WALDHOER et al., 2004). Acredita-se que os receptores  $\mu$  sejam responsáveis pela maioria dos efeitos analgésicos dos opióides e por alguns dos efeitos adversos importantes como, por exemplo, sedação, euforia e dependência. A morfina, mesmo sendo um agonista opióide não seletivo, parece ter seus efeitos farmacológicos mais importantes mediados por este tipo de receptor (RANG et al., 2007).

Normalmente, os efeitos analgésicos dos opióides em répteis não são acompanhados de perda de propriocepção ou consciência, a menos que doses excessivas sejam dadas (BOUTS e GASTHUYS, 2002).

Apesar da imprevisibilidade dos efeitos centrais dos opióides em quelônios, esses fármacos apresentam maior duração analgésica em relação aos anestésicos locais. Em princípio, opióides associados a outros agentes anestésicos potencializam a anestesia geral em répteis e, quando isolados, podem apresentar efeitos adversos como a depressão respiratória profunda (BERTELSEN, 2007).

A depressão respiratória é a adversidade mais significativa das drogas opióides em clínica humana e em medicina veterinária (BOWDLE, 1998; PATTINSON, 2008). Em répteis, como a tigre-d'água-de-orelha-vermelha (*Trachemys scripta*), a administração de morfina e butorfanol deprimem o sistema respiratório a uma redução de 60 a 80% na frequência respiratória, sendo mais evidente com fármacos agonistas de receptores  $\mu$  (SLADKY et al., 2007; JOHNSON et al., 2008). Entretanto, o tronco cerebral de testudines é extremamente resistente à hipóxia (JOHNSON et al., 1998; JACKSON, 2000).

Sabe-se que os répteis podem fazer apneia e respiração anaeróbia, e a coloração da mucosa oral pode funcionar como ponto de monitoração, e em caso de cianose a ventilação assistida é recomendada (FRYE, 1991). A taxa metabólica de repouso de um réptil é 30 vezes menor do que a taxa de consumo de oxigênio em repouso de mamíferos de uma dimensão equivalente. O mínimo e máximo das taxas de consumo de oxigênio de um indivíduo reptiliano variam de quase zero para valores semelhantes aos de um mamífero em repouso (MOSLEY, 2005). Há evidências de que os répteis regulam negativamente a temperatura do corpo em

resposta a hipóxia e / ou inadequada liberação de oxigênio para os tecidos, a hipotermia induzida pela hipóxia diminui a taxa metabólica, resulta em efeito direto da temperatura na demanda tecidual de oxigênio, reduzindo a taxa de metabolismo aeróbico (HICKS e WANG, 1999, 2004).

Porém, pesquisas têm sido desenvolvidas a fim de encontrar alternativas para reduzir ou anular o efeito depressor do sistema respiratório causado por opióides, sem a perda dos efeitos analgésicos (JOHNSON et al., 2010).

Embora o butorfanol, um opióide com maior afinidade aos receptores Kappa, seja o mais usado em répteis, a morfina pode ser uma escolha mais apropriada, possivelmente devido à predominância de receptores  $\mu$  nesses animais. O butorfanol apresenta baixa eficácia analgésica quando mamíferos são submetidos ao teste de placa de aquecimento, e inexpressível potencial poupador em associação com anestésico volátil. Já a morfina pode fornecer antinocicepção em algumas espécies de répteis por um período de até 24 horas (BERTELSEN, 2007; SLADKY et al., 2009).

A utilização de morfina em três ordens de répteis, testudinata, crocodilia e squamata, demonstrou alteração no limiar de dor, porém, mesmo em altas doses, não produziu analgesia suficiente para procedimentos invasivos (MAUK et al., 1981; SLADKY et al., 2006; KANUI e HOLE, 1992).

Redrobe (2004) sugere a utilização de butorfanol associado a outros fármacos com o intuito de poupar anestésico e promover excelente analgesia, porém não indica seu uso isoladamente, assim como Bertelsen (2007), ao associar butorfanol e lidocaína em quelônios, propondo a potencialização em anestesia peridural.

No entanto, para tartarugas, a ativação de receptores  $\mu$  é a principal responsável pela analgesia proveniente de fármacos opióides, uma vez que não se encontrou qualquer efeito analgésico em *Trachemys sp.* utilizando butorfanol, mesmo que em doses elevadas (SLADKY et al., 2006, 2009).

O butorfanol também não apresentou efeitos significativos ao ser utilizado em iguanas e jabutis (MOSLEY et al., 2003; MONTEIRO et al., 2011; FLEMING e ROBINSON, 2012). Entretanto, Hernandez-Divers e colaboradores (2005) trabalhando com quelônios, encontraram sedação mínima sem alterações sobre a frequência cardíaca e respiratória.

Sladky e colaboradores (2008) descrevem a utilização de morfina e butorfanol em *Pogona vitticeps* e *Elaphe guttata*, sendo que a primeira espécie desenvolveu analgesia somente com morfina, e a segunda apresentou analgesia apenas com o butorfanol em altas doses.

Os efeitos e doses de opióides em répteis são muito conflitantes, com variações enormes entre espécies e espécimes, Carpenter (2005) descreve doses de buprenorfina onde o mínimo e o máximo possui diferença de 200 vezes, levando a crer que é necessário maior compreensão sobre como e qual animal tratar.

## 2.5 Citrato de Fentanila

Em termos farmacológicos, o citrato de fentanila é um opióide sintético de alta afinidade por receptores  $\mu$ , possui curvas de concentração/resposta bastante acentuadas (COX et al., 1998; WOODHOUSE e MATHER, 2000), e é frequentemente usado em anestésias e para o tratamento de dores agudas e crônicas (WAARA-WOLLEAT et al., 2006).

Sua fórmula molecular é  $C_{22}H_{28}N_{20}$  e seu peso molecular de 528,26 Mol, com ponto de fusão aos 149 a 151 °C. A dose letal via IV em ratos é de 11,2 mg/kg e 1 g se dissolve em 40 ml de água destilada, tem efeito analgésico 100 vezes mais potente que a morfina e 500 vezes mais potente que da meperidina. É um analgésico narcótico que se caracteriza por possuir as seguintes propriedades: ação ultrarrápida, curta duração e elevada potência em mamíferos. A duração e intensidade da analgesia produzida é dose dependente, assim como seus efeitos adversos, sendo indicada para procedimentos cirúrgicos curtos e com dores de baixa intensidade, até para procedimentos que necessitam de profunda analgesia para dor de elevada intensidade e longa duração (MASSONE, 2008).

Este fármaco possui propriedades lipofílicas, atingindo rapidamente o SNC, sendo biotransformado no fígado e eliminado pelos rins (GRIMM e LAMONT, 2007). MANZKE e colaboradores (2003) relataram que a estimulação dos receptores de serotonina reverte a depressão respiratória causada pelo citrato de fentanila, sem interferir no seu efeito analgésico, sugerindo que os receptores opióides- $\mu$  não

estejam diretamente relacionados à depressão dessa função. A estabilidade cardiovascular é excelente quando utilizamos citrato de fentanila, podendo surgir bradicardias significativas, essas facilmente controladas por anticolinérgicos (GRIMM e LAMONT, 2007; MASSONE, 2008).

Os opióides por estimulação dos receptores  $\mu$  causam diminuição da sensibilidade dos quimiorreceptores medulares à pressão parcial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) o que conseqüentemente leva à depressão respiratória. Além da perda da estimulação do centro respiratório à  $\text{PaCO}_2$ , os opióides também deprimem a resposta ventilatória à hipóxia. Esta perda combinada, leva à ausência do estímulo da respiração e conseqüentemente à apneia. A dilatação arteriolar e venosa, secundária ao uso de opióides, resulta na liberação de histamina causando hipotensão ortostática, porém o citrato de fentanila não induz a liberação de histamina (GILMAN, et al., 2006).

Doses elevadas de citrato de fentanila produzem intensa rigidez muscular em mamíferos, possivelmente como resultado dos efeitos dos opióides sobre a transmissão dopaminérgica no corpo estriado, fato que pode comprometer a ventilação no paciente em respiração espontânea (GOODMAN et al., 1987). Entretanto, os efeitos adversos são facilmente bloqueados pela aplicação de naloxone, um antagonista de receptores opióides, com alta afinidade a receptores  $\mu$ , sendo assim considerado um excelente antídoto para os efeitos do citrato de fentanila (JOHNSON et al., 2008; FENTANEST, 2011).

A dose desse fármaco entre diversos animais são muito variadas (Tabela 01), porém não há relatos na literatura pesquisada sobre doses de citrato de fentanila para répteis que geraram analgesia comprovada.

Frye (1991) menciona que a fentanila foi usada em répteis na dose de 0,01mg/Kg, mostrando ser uma medicação de efeitos precários nessa classe animal, Ávila Júnior (2005) utilizando o mesmo fármaco também a 0,01mg/kg, concluiu sua ineficiência em adicionar analgesia em *Podocnemis expansa*, e Souza (2006) aplicou fentanila na dose 0,05 mg/kg como pré-anestésico associado ao propofol em procedimento cirúrgico em *Trachemys sp.*, porém não descreve os efeitos da associação.

Tabela 1. Doses de Citrato de Fentanila (mg/kg) e vias de aplicação indicadas para humano, cão, gato, coelho, porco, macaco, cacatua, rã e diversas aves.

Espécie	Dose (mg/kg)	Via	Referência
Humana	0,05 a 0,15	EV	(CODA, 2001)
Humana	0,002 A 0,05	EV	(FENTANEST, 2011)
Cão	0,005 a 0,02	EV	(SEYMOUR e DUKE-NOVAKOVSKI, 2007)
Gato	0,005 a 0,01	EV	(ROBERTSON, et al. 2005)
Coelho	0,0074	EV	(LIPMAN et al., 1997)
Porco	0,02 a 0,05	EV	(SWINDLE, 1993)
Macaco	0,002 a 0,06	EV	(NUSSMEIER et al., 1991)
Cacatua	0,2	SC	(PAUL-MURPHY e LUDDERS, 2001)
Rã	0,5	SC	(MACHIN, 1999)
Diversas Aves	0,5 a 3	SC, IM	(CARPENTER, 2005)

Fonte: Referências supracitadas.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Uberlândia (Protocolo Registro CEUA/UFU 080/12). E através do acordo de cooperação técnica número 001/2011 entre IBAMA e UFU, libera-se a utilização de todos os animais depositados no LAPAS pelo IBAMA para fins didáticos e de pesquisa.

Foram utilizados 30 animais hígidos do Gênero *Trachemys*, de ambos os sexos, adultos e massa corporal variando de 0,750 a 1,800 kg, sendo 6 fêmeas e 9 machos de *Trachemys dorbigni* e 8 fêmeas e 7 machos de *Trachemys scripta elegans* (BÉRNILS e COSTA, 2012). Os animais foram mantidos no Laboratório de Ensino e Pesquisa em Animais Silvestres (LAPAS) em tanques piscina de 3,0 x 1,5 m, na lotação de 10 animais por piscina, alimentados com ração comercial para peixes 6 mm, 30% proteína, fornecida uma vez ao dia e fonte de água potável com fluxo contínuo proveniente da rede de água municipal.

Os animais foram medidos quanto à massa corporal (balança pesadora digital Balmak, modelo ELP-6/15/30, capacidade de 30 kg e precisão de 2 g) e enumerados na porção dorsal da carapaça com esparadrapo e caneta.

Para monitorar a temperatura ambiente foi utilizado um termohigrômetro digital (Incoterm. Porto Alegre – RS. Brasil). O experimento foi realizado nos dias mais quentes de outubro e novembro de 2012, com temperatura ambiental variando de 25 a 29°C.

Foi utilizado no protocolo experimental a aplicação de citrato de fentanila (Fentanest®, 0,05 mg/mL. Laboratório Cristália produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira – SP) na dose 0,05 mg/kg, usando seringas estéreis de 3 mL (BD-Brasil. São Paulo – SP. Brasil) acopladas a agulhas hipodérmicas 13 x 4,5 mm (BD-Brasil. São Paulo – SP. Brasil), por via subcutânea (SC) no membro torácico esquerdo (KUMMROW et al., 2008) mediante prévia antissepsia com gaze embebida em álcool etílico hidratado 92,8 INPM. Observaram-se os efeitos analgésicos, frequência cardíaca e reações adversas. E ao grupo controle aplicou-se solução fisiológica 1ml/kg (0,9% NaCl) pelos mesmos procedimentos, sendo esse volume equivalente ao calculado para citrato de fentanila, também observando alterações sobre a frequência cardíaca e reações provenientes do ambiente. Cada espécie trabalhada contou com 10 animais utilizados no protocolo experimental e cinco utilizados no grupo controle.

Para a avaliação dos efeitos analgésicos proporcionados pelo citrato de fentanila, utilizou-se o teste de pressão Von Frey (HANDWERKER e KOBAL, 1993) feito com auxílio de uma pinça hemostática Kelly de 16 cm (ABC instrumentos cirúrgicos. Ipiranga – SP. Brasil) (SANTOS, et al., 2009; RIBEIRO, 2011) revestida com tubo de látex. Aplicou-se uma pressão suficiente para produzir estímulo de dor ou até 2000 gramas força (gf) no tecido interdigital (dor superficial), nas falanges (dor profunda) e extremidade da cauda (dor profunda). Para medir a força de cisalhamento da ponta da pinça foi utilizado um Dinamômetro (FG-5100), além de outras ferramentas para auxílio como paquímetro, morsa e arame de ação baixa elasticidade (0,02mm/Kg). A força de cisalhamento atingida pela pinça ao fechar até a primeira trava nas seguintes aberturas foram: 1mm= 1807g; 2mm= 1875g; 3mm=

1946g, sendo o último o limite de força e de tecido utilizado na compressão para o estímulo doloroso, a fim de minimizar lesões.

O teste de força de cisalhamento consiste em prender a pinça utilizada para o teste de compressão a uma morsa, e um arame de baixa elasticidade ligando a ponta da pinça ao dinamômetro, mantendo uma abertura de 1, 2 ou 3 mm. Ao fechar a pinça até a primeira trava, observou-se os valores apresentados pelo dinamômetro, que indicam a força realizada pela pinça sobre o arame, logo a força de cisalhamento.

A frequência cardíaca foi medida por um aparelho doppler vascular (MEDPEJ. Ribeirão Preto – SP. Brasil) (HERNANDEZ-DIVERS e HERNANDEZ-DIVERS, 2006; LONGLEY, 2008) antes de qualquer estímulo doloroso, no momento da aplicação do fármaco e de 20 em 20 minutos até o retorno das reações normais aos estímulos, sempre realizadas antes do estímulo doloroso, e a temperatura cloacal por meio de um termômetro digital (Incoterm. Porto Alegre. Brasil) com escala em graus Celsius (- 50 a 300°C), inserido em média 2 cm no interior da cloaca (a profundidade de inserção do termômetro variou de acordo com o tamanho do espécime).

A frequência respiratória foi mascarada por apneias fisiológicas e movimentos voluntários, também presente nos animais dos grupos controle, impossibilitando sua precisa contagem, logo, para maior segurança do animal experimentado, observou-se a cada 10 minutos a coloração da mucosa oral, e em caso de cianose interveríamos com ventilação assistida (FRYE, 1991).

O estímulo doloroso foi realizado cinco minutos antes da aplicação do fármaco, no momento da aplicação e a cada dez minutos até o retorno da reação normal ao estímulo, considerando-se reação normal ao estímulo, a mesma reação obtida do primeiro estímulo ou igual às reações produzidas pelos animais do grupo controle. A pressão exercida foi suficiente para gerar reação ao estímulo ou até no máximo 2000g de força de cisalhamento.

Considerou-se reação ao estímulo doloroso movimentações da cabeça pra o lado do membro pinçado e movimentações do membro estimulado desprezando movimentos produzidos pelo toque ou susto à aproximação. Para reações adversas sobre percepções observaram-se alterações comportamentais não apresentadas

pelos espécimes antes da aplicação ou diferente das apresentadas pelos animais do grupo controle.

A quantificação da analgesia gerada foi subjetiva, sendo medida pela percepção do pesquisador. Apenas uma pessoa ficou responsável pelos estímulos, a fim de haver um parâmetro pessoal comum para todos os animais. A analgesia foi definida em quatro escores: 0 para ausência de analgesia, 1 para analgesia leve, 2 para analgesia moderada e escore 3 para ausência de reação frente ao estímulo máximo.

Os dados coletados foram analisados através do programa BioEstat 5.3 (AYRES, 2007), utilizando estatísticas descritivas e o teste de Mann-Whitney para verificar diferenças significativas ( $P < 0,05$ ) entre as duas espécies testadas.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi observada analgesia em todos os animais testados, e a ausência de óbitos e complicações demonstraram a segurança do protocolo e da via de administração adotada. Em relação aos parâmetros avaliados não se observou diferenças entre machos e fêmeas, não atribuindo interferências hormonais nos efeitos produzidos pelo fármaco.

As frequências cardíacas das duas espécies não variaram significativamente ao serem comparadas com as frequências cardíacas iniciais de seus respectivos grupos controle. *Trachemys dorbigni* apresentou  $32 \pm 3$  batimentos cardíacos por minuto (bpm) e seu grupo controle apresentou  $33 \pm 3$  bpm ( $P=0,4139$ ). E *Trachemys scripta elegans* apresentou  $33 \pm 3$  bpm, e seu grupo controle apresentou  $31 \pm 2$  bpm ( $P=0,1096$ ) (Figura 1).

Esse achado concorda com Grimm e Lamont (2007) e Massone (2008), que citam a estabilidade cardiovascular que o citrato de fentanila proporciona. A hipotensão e bradicardia produzida pela maioria dos opióides estimuladores do receptor  $\mu$  é decorrente da liberação de histamina produzida por esse tipo de

fármaco, porém, o citrato de fentanila tem como característica não estimular tal liberação (GILMAN, et al., 2006).

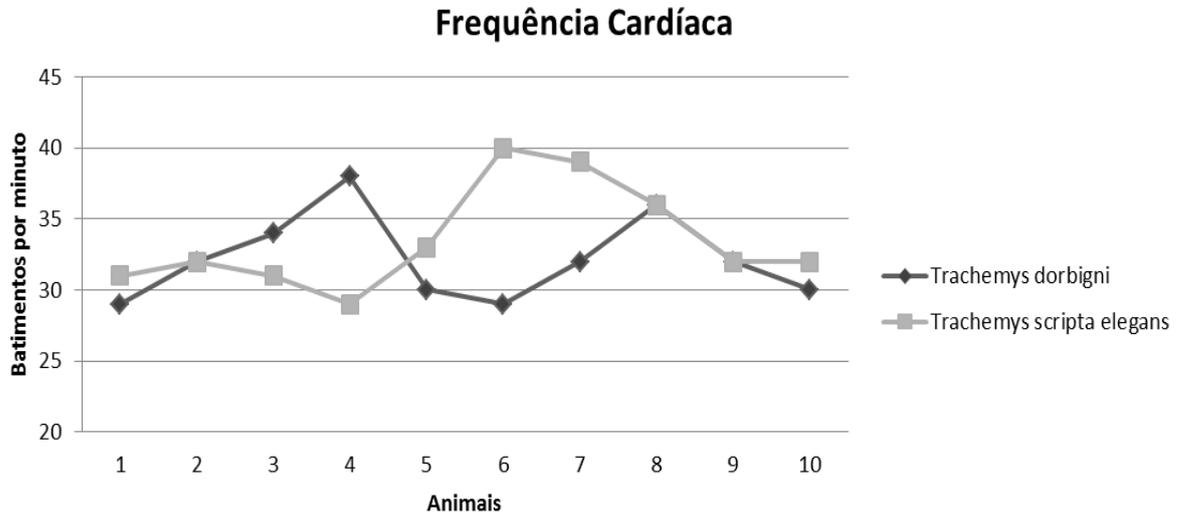


Figura 1. Médias das frequências cardíacas em *Trachemys dorbigni* e *Trachemys scripta elegans* sob os efeitos de citrato de fentanila 0,05mg/kg.

A via de administração subcutânea mostrou-se adequada para a situação, uma vez que quelônios possuem a carapaça como estrutura protetora, muitas vezes inviabilizando outras vias de aplicação (SCHUMACHER, 1996; BENNETT, 1998a). A via de escolha foi favorecida, também, pela fentanila possuir ótima lipossolubilidade, colaborando com sua distribuição e ligação com o tecido nervoso (GRIMM e LAMONT, 2007).

Foi possível notar sinais de analgesia ao primeiro estímulo após a aplicação de citrato de fentanila em todas *Trachemys dorbigni* e em nove *Trachemys scripta elegans*. Um animal (*T. scripta elegans*) só apresentou sinais de analgesia a partir do segundo estímulo, aos 20 minutos (Figura 2).

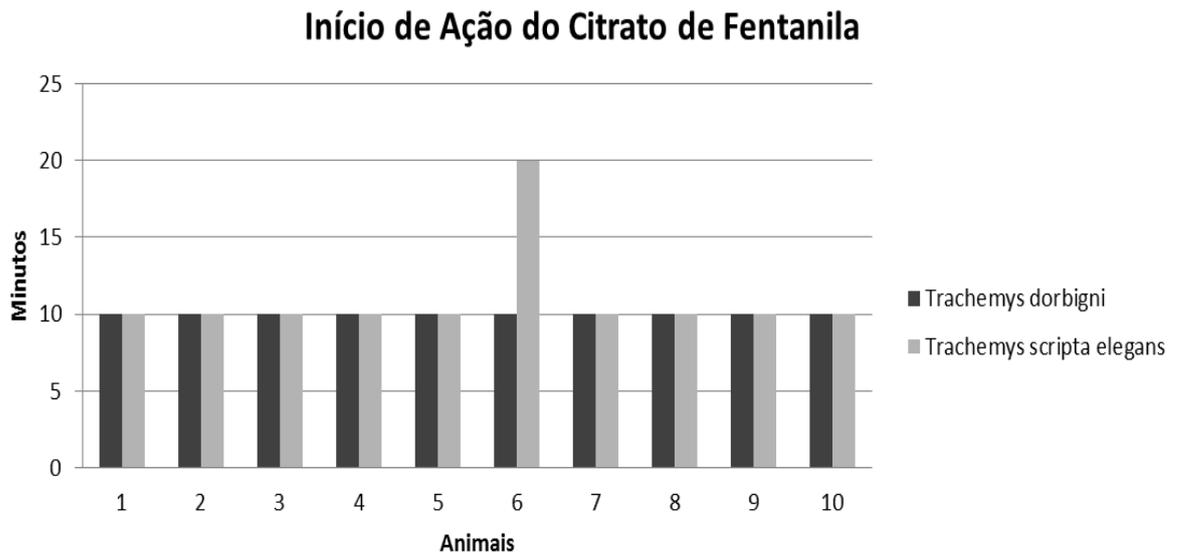


Figura 2. Início da ação do citrato de fentanila 0,05mg/kg SC em *Trachemys dorbigni* e em *Trachemys scripta elegans*.

Não houve diferenças entre os efeitos analgésicos do citrato de fentanila nas duas espécies testadas. *Trachemys dorbigni* apresentou analgesia (escore 1 a 3) aos estímulos por  $134 \pm 26$  minutos, com escore 3 (80% dos animais) por  $39 \pm 10$  minutos, e *Trachemys scripta elegans* apresentou analgesia aos estímulos por  $120 \pm 20$  minutos, com escore 3 (80% dos animais) por  $30 \pm 12$  minutos (Figuras 3 e 4).

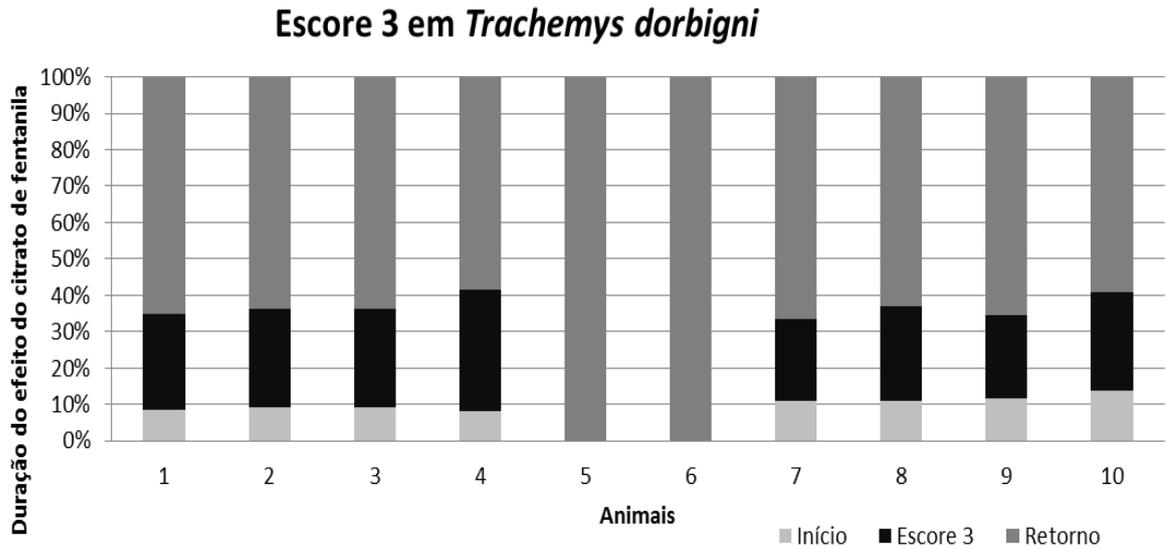


Figura 3. Porcentagem da duração total dos efeitos do citrato de fentanila 0,05mg/kg SC em *Trachemys dorsigni* em que apresentam escore 3.

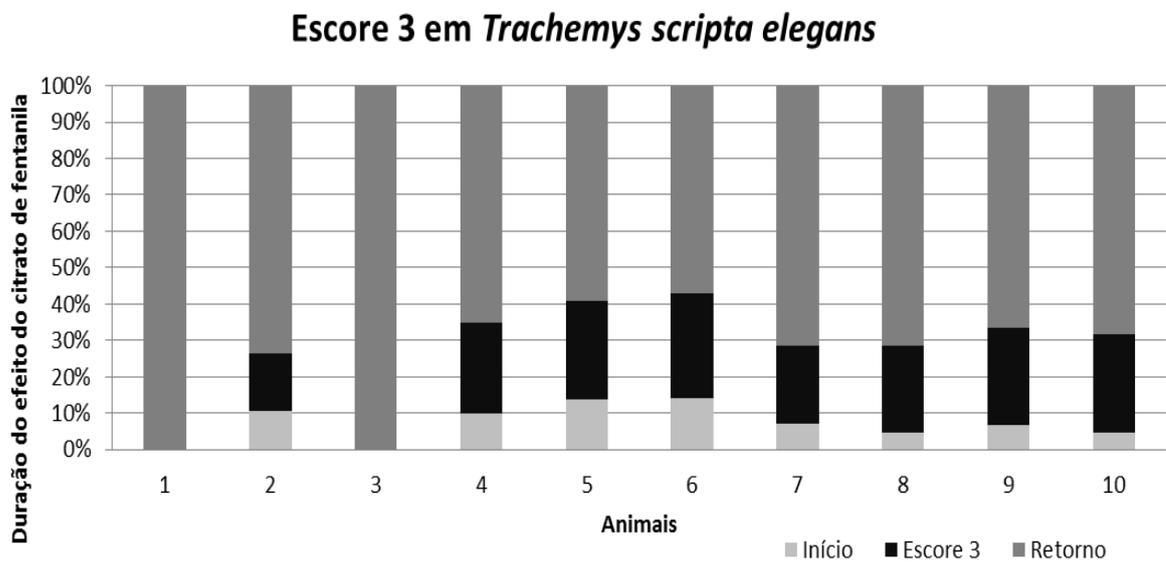


Figura 4. Porcentagem da duração total dos efeitos do citrato de fentanila 0,05mg/kg sobre *Trachemys scripta elegans* em que apresentam escore 3.

O citrato de fentanila desenvolveu ótima analgesia em *Trachemys dorsalis* e *Trachemys scripta elegans*, demonstrando sua ação como opióide morfinomimético em um gênero de quelônio. Frye (1991) e Ávila Júnior (2005) não recomendam a fentanila em répteis, já que não se encontrou resultados satisfatórios ao utilizar esse fármaco na dose 0,01 mg/kg. Porém, deve-se levar em consideração as grandes diferenças apresentadas dentre os representantes dessa classe, e ainda as pequenas diferenças entre os animais de uma mesma ordem, levando em conta que não existe um padrão para os répteis (GREENACRE, 2008).

A deficiência no entendimento do funcionamento de opióides em répteis, tal como as diferenças existentes entre esses animais leva a resultados confusos e conflitantes. Para fins de comparação, uma dose típica de butorfanol (agonista  $\kappa$ , agonista parcial ou antagonista  $\mu$ ) para caninos é de 0,2 mg/kg e provoca sedação, enquanto em iguanas, administrando 8,0 mg / kg IM, não se obteve nenhuma sedação (GREENACRE, 2008). A amplitude de doses também ocorre entre os répteis, onde doses de buprenorfina diferem em até 200 vezes, variando de 0,005 a 1 mg/kg (CARPENTER, 2005), e butorfanol variando em 1250 vezes, de 0,02 a 25mg/kg (READ, 2004).

Há dificuldade de se obter uma correlação entre doses de citrato de fentanila para répteis e diversas doses encontradas na literatura para outros animais, levando ao questionamento das diferenças metabólicas e comportamentais entre mamíferos, répteis e aves. Aplicou-se então o cálculo da extrapolação alométrica a fim de encontrar uma dose satisfatória para os animais trabalhados, porém, verificou-se um conflito entre os resultados alcançados com esse cálculo (Tabela 2). Greenacre (2008) e Jimenez (2012) relatam as diferenças metabólicas encontradas entre as diversas espécies e as formas inadequadas para obtenção de doses, muitas vezes colocando a vida do animal em risco.

Tabela 2. Dose máxima e mínima de citrato de fentanila para *Trachemys* definidas através de extrapolação alométrica das dosagens conhecidas de várias espécies.

\*Utilizou-se K=10.

Espécie	Extrapolação alométrica para <i>Trachemys</i>
Humano	0,8 a 21 µg/kg
Cão	0,55 a 1,4 µg/kg
Gato	0,2 a 0,9 µg/kg
Coelho	1,5 µg/kg
Porco	0,15 a 5,9 µg/kg
Macaco	0,5 µg/kg
Cacatua	25 µg/kg
Rã	410 µg/kg*
Diversas Aves	53 a 316 µg/kg

Fonte: (SEDGWICK, 2001).

Superdosagens deste fármaco podem acarretar em intensa rigidez muscular, descrita em mamíferos (GOODMAN et al., 1987) e diminuição drástica da sensibilidade medular à PaCO<sub>2</sub>, levando a acentuada depressão respiratória (GILMAN et al., 2006). No entanto, a aplicação de um antagonista de alta afinidade aos receptores  $\mu$  age como antídoto desses efeitos, e o mais utilizado é o naloxone (JOHNSON et al., 2008; FENTANEST, 2011). Apesar dos riscos de superdosagem, não adotamos a utilização de nalocone como método de prevenção, uma vez que a dose trabalhada já foi utilizada por Souza (2006) em *Trachemys sp.*, porém, o autor utiliza citrato de fentanila como MPA e propofol como indutor, não relatando a origem e a eficiência do protocolo, contudo, deixa subentendido o sucesso da associação, sendo confirmado pelo presente trabalho.

Com temperaturas ambientais variando entre 25 e 29°C durante o experimento respeitou-se os limites impostos por Goulart (2004), ao apontar o intervalo de 20 a 38°C como sendo a temperatura ótima para répteis, bem como os limites propostos por Cubas e Baptistotte (2007), estabelecendo que a temperatura corporal ideal para répteis está entre 25 e 30°C.

Spotila e colaboradores (1990) falam que as temperaturas corpóreas preferidas por *T. scripta* tanto em campo quanto em laboratório ficam entre 28°C e 29°C, entretanto, Rocha (2005), descreveu mais de 8000 espécimes de *Trachemys*

*dorbigni* e *Trachemys scripta elegans* vivendo em ambiente natural, onde a temperatura da água em que os indivíduos foram encontrados oscilava de 13,5°C no inverno a 32°C no verão, e mediu a temperatura cloacal de 858 *T. dorbigni* e 683 *T. scripta elegans*, capturados em ambiente aquático e terrestre, apresentando temperatura média de  $24,3 \pm 4,17^\circ\text{C}$ , e  $29,2 \pm 4,3^\circ\text{C}$ , respectivamente, trazendo respaldo para as temperaturas obtidas durante as experimentações.

Concordando com Randall e colaboradores, (2002), Martins e Molina (2008) e Monteiro e colaboradores (2011), a temperatura cloacal variou entre 24 e 28°C, acompanhando os valores e variações da temperatura do ambiente durante o trabalho, respeitando-se as necessidades dos espécimes para o seu correto metabolismo, portanto, foi esperada a melhor ação possível do fármaco utilizado.

O método de produção dos estímulos de dor foi satisfatório, não foi observado nenhum tipo de lesão tecidual decorrente da pressão exercida pela pinça hemostática, e a força de cisalhamento utilizada no trabalho foi suficiente para produzir estímulo doloroso capaz de causar reação à dor. Os trabalhos mais recentes utilizando produção de dor para medir efeitos analgésicos em répteis têm sido realizados através de estímulo térmico (KUMMROW et al., 2008; SLADKY et al., 2006, 2007, 2008, 2009; BAKER et al. 2011), porém esse tipo de estímulo pode gerar resultados contraditórios, uma vez que répteis podem não reconhecer a fonte de calor como uma agressão ou fonte de injúria tecidual.

Mader (1998) estudou vários casos de queimaduras em répteis causadas pelas fontes de calor em ambientes artificiais, levantando duas possíveis hipóteses para o fato: a primeira é que os receptores nervosos da sensação de calor e os receptores de dor por calor são diferentes. É possível que, uma vez em liberdade, os receptores de dor por calor não tenham significado evolutivo (répteis não entram em contato com objetos intensamente quentes na natureza). Portanto, evolutivamente, não há nenhuma razão para que um réptil tenha reflexo por estímulo térmico; e a outra hipótese é que répteis não raciocinam da mesma forma que as pessoas ou outros mamíferos fazem, mesmo que eles possam sentir dor, não a associam com o objeto que estão tocando. Assim, eles não percebem que precisam se mover para que a dor diminua.

Não foi observada a perda de propriocepção, depressão do sistema nervoso central e/ou perda de consciência nos animais experimentados, concordando com Bouts e Gasthuys (2002), ao descreverem a resistência dos répteis aos efeitos depressivos causados por opióides.

Bowdle (1998) e Pattinson (2008) descrevem a depressão respiratória como principal fator de risco ao utilizar opióides, porém, ao monitorar a coloração da mucosa e presença de movimentos respiratórios, não se encontrou uma situação em que fosse necessária intervenção com ventilação assistida indicada por Frye (1991). O estado alerta dos animais experimentados durante todo o procedimento e o retorno seguro aos parâmetros normais demonstram o baixo risco deste fármaco nessa dose. Johnson e colaboradores (1998) e Jackson (2000) relatam ainda a resistência à hipóxia do sistema nervoso central de répteis, e relembram a presença e necessidade de apneias nos habitats de muitos deles. A temperatura cloacal acompanhou os valores apresentados pelo grupo controle, sugerindo a ausência de depressão respiratória significativa de acordo com Hicks e Wang (1999, 2004), que descrevem a presença de hipotermia induzida pela hipóxia em répteis. Além da ventilação assistida, Manzke e colaboradores (2003) sugerem a estimulação dos receptores da serotonina a fim de evitar o efeito indesejado sem a perda da analgesia.

A analgesia produzida pelo citrato de fentanila na dose 0,05 mg/kg SC confirmou seu potencial como analgésico, e se comparado com os resultados apresentados pelo butorfanol e morfina (BERTELSEN, 2007; SLADK et al., 2009), apresenta maior capacidade analgésica e menor duração, uma vez que esses fármacos permanecem ativos no organismo animal por mais de 24 horas.

O citrato de fentanila, como um opióide agonista de alta afinidade aos receptores  $\mu$ , é um dos opióides mais indicado para se alcançar analgesia suficiente para procedimentos invasivos (COX et al., 1998; WOODHOUSE e MATHER, 2000), Waara-Wolleat e colaboradores (2006) e Massone (2008) descrevem o fármaco como um analgésico de ação ultrarrápida, curta duração e elevada potência. Concordando com os autores, os animais experimentados apresentaram sinais de analgesia em média com 10 minutos após a aplicação subcutânea, e 80% deles

demonstraram analgesia suficiente para não reagir a um estímulo de 2000g de força de cisalhamento.

Sladky e colaboradores (2006), testando butorfanol em *Trachemys scripta* em altas doses (28 mg/kg SC) não encontraram alterações no tempo de reação ao estímulo térmico, cogitando a hipótese do fármaco não conseguir atravessar a barreira hemato-encefálica.

Em iguanas, o butorfanol (1 mg/kg IM) não conseguiu reduzir a dose mínima de isoflurano (MOSLEY et al., 2003), não forneceu analgesia considerável em teste com estímulo térmico (FLEMING e ROBINSON, 2012) e em associação com cetamina, não conseguiu melhorar a analgesia quando comparado com cetamina usado isoladamente (MONTEIRO et al. 2011). Já Hernandez-Divers e colaboradores (2005) com o mesmo fármaco em quelônios, na dose 2 mg / kg IM, causou sedação mínima sem alterações significativas de frequências cardíaca e respiratória.

Em *Anolis sp.*, a administração de morfina (5 mg / kg IM) causou aumento no tempo de resposta de retirada da cauda ao receber estímulo doloroso (MAUK et al., 1981), o mesmo efeito encontrado em *Trachemys scripta elegans*, onde o tempo de reação do membro pélvico ao estímulo térmico aumentou significativamente com esse medicamento (1,5 mg / kg e 6,5 mg / kg, SC) (SLADKY et al., 2006).

Bertelsen (2007) descreve que a inclusão na MPA de butorfanol (0,5 mg/Kg), associado à anestesia peridural com Lidocaína a 2 % (0,1 ml/5 cm de carapaça), pode ter potencializado a anestesia geral e ainda instituído analgesia preventiva em lagartos. Assim como Redrobe (2004), ao relatar que o uso isolado de butorfanol parece não promover adequada sedação ou anestesia geral em répteis, mas explica que a sua associação a outros fármacos promove excelente analgesia e atividade poupadora de anestésico, e assim pode potencializar a anestesia geral.

Sladky e colaboradores (2008) relatam que o butorfanol não tem efeito antinociceptivo em *Pogona vitticeps* (dragão-barbudo), porém constatou-se analgesia em *Elaphe guttata* (cobra do milho) aplicado em dosagem elevada. O efeito inverso foi observado aplicando-se morfina nessas mesmas espécies. As doses que produziram analgesia foram morfina (10 e 20 mg / kg) em dragão-barbudo e butorfanol (20 mg / kg) em cobra de milho.

Baker e colaboradores (2011), ao testarem tramadol em diversas doses (1, 5, 10, or 25 mg/kg) em *Trachemys scripta elegans*, encontraram aumento do limiar de dor relevante sem depressão respiratória considerável com doses entre 5 e 10mg/kg. Doses altas (25mg/kg) produziram relaxamento dos membros e pescoço, aumento do limiar de dor, bem como depressão respiratória grave, já doses baixas (1mg/kg) não produziu nenhum efeito.

Apesar do citrato de fentanila possuir potencial analgésico superior ao do tramadol, não se notou capacidade sedativa semelhante, possivelmente pelo tramadol se ligar a outros receptores.

Em um estudo publicado recentemente, foi relatado que as latências de retirada do membro após estímulos térmicos foram aumentadas pela administração de agonistas  $\mu$  em tartarugas, sugerindo analgesia, ao passo que os agonistas  $\kappa$  diminuíram ou não alteraram esta resposta. Os autores sugeriram que a antinocicepção térmica em tartarugas parece ser atribuível, principalmente, para a ativação de receptores  $\mu$ , e que talvez a utilização de um agonista exclusivo do receptor  $\mu$ , tal como a morfina, poderia ser usado para atingir um melhor grau de analgesia (SLADKY, et al. 2009).

Ainda assim, diversos autores indicam opióides para o controle da dor em diversos répteis, Bennett (1998a) indica o butorfanol na dose 0,4 a 1mg/kg IM para analgesia e sedação em jabutis, Cubas e Baptistotte (2006) estabelece 0,2mg/kg IM do mesmo fármaco como tranquilizante em quelônios, Kanui e Hole (1992) empregam a morfina 0,8 mg/kg e meperidina 2 mg/kg em crocodilos com evidências de analgesia e Schumacher (2007) descreve diversas doses para todos os tipos de quelônios: buprenorfina 0,02 a 0,2 mg/kg; butorfanol 0,4 a 2 mg/kg; morfina 0,4 a 2 mg/kg; oximorfina 0,1 a 0,2 mg/kg.

Tendo em vista os resultados alcançados, sugere-se o estudo de associações do citrato de fentanila 0,05mg/kg SC à outras drogas para procedimentos invasivos em quelônios do gênero *Trachemys*, visando uma analgesia preventiva e segura. E a experimentação desta dose em outras espécies de répteis.

## 5 CONCLUSÕES

O citrato de fentanila na dose 0,05mg/kg SC mostrou-se eficaz e seguro para promover analgesia de dores moderadas e profundas em *Trachemys scripta elegans* e *Trachemys dorbigni*.

O fármaco nessa dose não causa alterações comportamentais, depressão cardíaca ou depressão respiratória perceptível em *Trachemys scripta elegans* e *Trachemys dorbigni*.

## REFERÊNCIAS

- ÁVILA JÚNIOR, R. H. **Efeitos anestésicos do propofol e do etomidato isolados e associados com butorfanol e fentanila em tartaruga-da-Amazônia (*Podocnemis expansa* – Schweigger, 1812)**. 2005. 31f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2005.
- AYRES, M.; AYRES JÚNIOR, M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. A. **BIOESTAT: aplicações estatísticas nas áreas das ciências bio-médicas**. Ong Mamiraua. Belém, PA, 2007. Online disponível em: <http://www.mamiraua.org.br/downloads/>.
- BAGER, A. **Aspectos da biologia e ecologia da tartaruga tigre-d'água, *Trachemys dorbigni*, (Testudines – Emydydae) no extremo sul do estado Rio Grande do Sul – Brasil**. 2003. 100f. Tese (Doutorado em Ecologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003.
- BAKER, B. B.; SLADKY, K. K.; JOHNSON, S. M. Evaluation of the analgesic effects of oral and subcutaneous tramadol administration in red-eared slider turtles. **Journal of the american veterinary medical association**, Chicago. v. 238, n. 2, p. 220-227, 2011.
- BATISTELLA, A. M.; CASTRO, C. P.; VOGT, R. C. Geographic Distribution, *Trachemys adiutrix*. **Herpetological review**, Salt Lake City, v. 39, p. 107-108, 2008.
- BENNETT, R. A. Anaesthesia and analgesia. In: **seminars in avian and exotic medicine**, Maryland Heights. v. 7, n. 1, p. 30-40. 1998a.
- BENNETT, R. A. Pain e Analgesia. In: Reptiles and Amphibians. **Proceedings of the association of reptilian and amphibian veterinarians**, Kansas, 1998b. p. 1-5.
- BÉRNILS, R. S.; COSTA, H. C. **Répteis brasileiros: lista de espécies**. Sociedade Brasileira de Herpetologia. Disponível em: <[http://www.sbherpetologia.org.br/lista\\_repteis/ListaRepteis12Dezembro2012-PORTUGUES.pdf](http://www.sbherpetologia.org.br/lista_repteis/ListaRepteis12Dezembro2012-PORTUGUES.pdf)>. Acesso em: 19 de dez. 2012.
- BERTELSEN, M. F. Squamates (Snakes and Lizards). In: WEST, G.; HEARD, D.; CAULKETT, N. **Zoo animal e wildlife immobilization and anesthesia**. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. v.1. p. 233-243.
- BOUTS, T.; GASTHUYS, F. Anesthesia in Reptiles. Part 1: injection anesthesia. **Vlaams diergeneeskundig tijdschrift**. v. 71, n.3, p. 183-194, 2002.

BOWDLE, T. A. Adverse effects of opioid agonists and agonist–antagonists in anaesthesia. **Drug safety**, London. v.19, p. 173–189, 1998.

CADI, A.; JOLY, P. Competition for basking places between the endangered European pond turtle (*Emys orbicularis galloitalica*) and the introduced red-eared turtle (*Trachemys scripta elegans*). **Canadian journal of zoology**, Ottawa. v. 81, p. 1392-1398, 2003.

CARPENTER, J. W. **Exotic animal formulary**. Elsevier Saunders. St. Louis, Missouri. 2005.

CEI, J. M. 1993. **Reptiles del noroeste, nordeste y este de la argentina:** herpetofauna de las selvas subtropicales, puna y pampas. Museo Regionale di Scienze Naturali Torino. Monografia XIV. 949 p.

CENAQUA. **Conservação e criação comercial de quelônios**. Goiânia: Centro Nacional dos Quelônios da Amazônia – IBAMA. 1992. 34p. (Apostila).

CHEN, T. H.; LUE, K. Y. Ecological Notes on Feral Populations of *Trachemys scripta elegans* in Northern Taiwan. **Chelonian conservation and biology**, Indonesia. v. 3, n. 1, p. 87-90, 1998.

CODA, B. A. Opioids, In: BARASH, P. G.; CULLEN, B. F.; STOELING, R. K. **Clinical anesthesia**, 4. ed Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2001. 353p.

COUTINHO, M. B. **Introdução de Espécies Exóticas: o caso *Trachemys scripta elegans***. 2002. 24 f. Monografia (Licenciado em Ciências Biológicas) - Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília. Brasília, 2002. Disponível em: < <http://www.repositorio.uniceub.br/bitstream/123456789/2161/1/9811130.pdf>>. Acessado em: 22 set. 2012.

COX, E. H. et al. Pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effect of synthetic opioids in the rat: correlation. with the interaction at the mu-opioid receptor. **Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, Bethesda. n. 284, p. 1095–1103, 1998.

CUBAS, P. H.; BAPTISTOTTE, C. Chelonia (tartaruga, cágado e jabuti), In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. **Tratado de animais selvagens: medicina veterinária**. São Paulo: Roca, 2006. p. 86-119.

DE LA IGLESIA, J. A.; MARTINEZ-GUIJARRO, F. I.; LOPEZ-GARCIA, C. Neurons of the medial cortex outer plexiform layer of the lizard *Podarcis hispanica*: golgi and immunocytochemical studies. **Journal of comparative neurology**, Malden. v.341, n. 2, p. 184-203, 1994.

ERNST, C. H; BARBOUR, R. W. **Turtles of the World**: Washington, Smithsonian Institution Press, 1989.

ERNST, C. H. 1990. Systematics, taxonomy, variation, and geographic distribution of the slider turtle. p. 57-67. In: GIBBONS, J. W. **Life story and ecology of the slider turtle**. Smithsonian Institution Press, Washington, D.C., USA.

**FENTANEST**: Citrato de fentanila. Itapira: Laboratório Cristália produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. [2011]. (Bula de remédio).

FERRONATO, B. O. et al. The turtle *Trachemys scripta elegans* (Testudines, Emydidae) as na invasive species in a polluted stream of southeastern Brazil. **Herpetological Bulletin**, São Paulo. n. 109, p. 29 – 34. 2009.

FLEMING, G.; ROBINSON, S. Assessments of thermal antinociceptive effects of butorphanol and human observer effect on quantitative evaluation of analgesia in green iguanas (*Iguana iguana*). **American journal of veterinary research**, Chicago. v. 73, n. 10, p. 1507-1511, 2012.

FRITZ, U.; HAVA, P. Checklist of chelonians of the world. **Vertebrate Zoology**, Dresden, v. 57, p. 149-368, 2007.

FRYE, F. L. Anesthesia. In: FRYE, F. L. **Reptile care**: an atlas of diseases and tratament, v. 2 - Neptune City: T.F.H. Publication INC., 1991 p.421 – 437.

GILLAN, M. G.; KOSTERLITZ, H. W.; PATERSON, S. J. Comparison of the binding characteristics of tritiated opiates and opioid peptides. **British journal of pharmacology**, London. v.70, p. 481-490, 1980.

GILMAN, A. F.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. Goodman e Gilman: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 10. ed, New York: McGraw Hill, pág.487-526, 2006.

GOODMAN, R. M.; GILMAN, A. G.; RALL, T. W. et al. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1987. p. 517.

GOULART, C. E. S. **Herpetologia, herpetocultura e medicina de répteis**. Rio de Janeiro: L. F. Livros de Veterinária. 2004.

GREENACRE, C. **Pain management in reptile patients (Proceedings)**. 2008.

Disponível em:

<<http://veterinarycalendar.dvm360.com/avhc/content/printContentPopup.jsp?id=568368>>. Acesso em: ago. 2012.

GREENE, S. A. **Segredos em anestesia veterinaria e manejo da dor**. Porto Alegre: Artmed, 2004.

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

GUTSTEIN, H. B.; AKIL, H. Analgésicos Opióides. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. (editors). GOODMAN e GILMAN: **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10<sup>a</sup>ed, Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill; 2005. p. 427 – 464.

HAESLER, G. et al. Tramadol, fentanyl and sufentanil but not morphine block voltage-operated sodium channels. **Pain**, Amsterdam. v. 126, n. 1, p. 234-244, 2006.

HANDWERKER, H. O.; KOBAL, G. Psychophysiology of experimentally induced pain. **Physiological reviews**, Bethesda. v. 73, p.639–671, 1993.

HARDIE, E. M.; HANSEN, B. D.; CARROLL, G. S. Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what's normal? **Applied animal behaviour science**, Amsterdam. v. 51, p. 111–128, 1997.

HEATON-JONES, T. G. Anestesia e Analgesia de Répteis. In: GREENE S.A. **Segredos em anestesia veterinária**. Porto Alegre: Artmed, cap.47, 2004, p.349-360.

HERNANDEZ-DIVERS, S. M. et al. Comparison of isoflurane and sevoflurane anesthesia after premedication with butorphanol in the green iguana (*Iguana iguana*). **Journal of zoo and wildlife medicine**, Lawrence. v. 36, p. 169–175, 2005.

HERNANDEZ-DIVERS, S. M.; HERNANDEZ-DIVERS, S. J. Quelônios. In: AGUILAR, R. F. **Atlas de medicina terapêutica e patologia de animais exóticos**. São Caetano do Sul: Editora Interbook, 2006. v.1. p.175–211.

HICKS, J. W.; WANG, T. Hypoxic hypometabolism in the anesthetized turtle, *Trachemys scripta*. **American journal of physiology**, Bethesda. v. 277, p. 18-23, 1999.

HICKS, J. W.; WANG, T. Hypometabolism in reptiles: behavioural and physiological mechanisms that reduce aerobic demands. **Respiratory physiology e neurobiology**, Amsterdam. v. 141, p. 261-271, 2004.

**INSTITUTO hórus de desenvolvimento e conservação ambiental/ the nature conservancy**. Disponível em: <[http://www.institutohorus.org.br/index.php?modulo=inf\\_classes\\_reptilia](http://www.institutohorus.org.br/index.php?modulo=inf_classes_reptilia)>. Acesso em: 22 ago. 2012.

JACKSON, D.C., Living without oxygen: lessons from the freshwater turtle. **Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular e Integrative Physiology**, New York. v. 125, n. 3, p. 299–315, 2000.

JIMENEZ, A. On a cold-blood crusade. **AnimalNews**, Morris Animal Foundation, v. 12, n. 2, p. 6-7, 2012.

JOHNSON, J. H. Anaesthesia, analgesia and eutanásia of reptiles and amphibians. **Proceedings of the american association of zoo veterinarians**. Calgary. 1991. P. 132-138.

JOHNSON, S. M. et al. Excitatory and inhibitory effects of opioid agonists on respiratory motor output produced by isolated brainstems from adult turtles (*Trachemys*). **Respiratory physiology e neurobiology**, Amsterdam. v. 170, p. 5-15, 2010.

JOHNSON, S. M.; JOHNSON, R. A.; MITCHELL, G. S. Hypoxia, temperature, and pH/CO<sub>2</sub> effects on respiratory discharge from a turtle brain stem preparation. **Journal of applied physiology**, Washington. v. 84, p. 649–660, 1998.

JOHNSON, S. M.; KINNEY, M. E.; WIEGEL, L. M. Inhibitory and excitatory effects of mu(MOR), delta (DOR), and kappa (KOR) opioid receptor activation on breathing in awake turtles (*Trachemys scripta*). **American journal of physiology – regulatory, integrative and comparative physiology**, Bethesda. v. 295, p. 1599–1612, 2008.

KANUI, T. L.; HOLE, K. Morphine and pethidine antinociception in the crocodile. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, Oxford. v. 15, p. 101–103, 1992.

KAREIVA, P. Developing a predictive ecology for non-indigenous species and ecological invasion. **Ecology**, Washington. v. 77, p. 1651-1652, 1996.

KUMMROW, M. S. et al. Pharmacokinetics of buprenorphine after singledose subcutaneous administration in red-eared sliders (*Trachemys scripta elegans*). **Journal of zoo and wildlife medicine**, Lawrence. v. 39, n. 4, p. 590–595, 2008.

LANG, J. D., Pain: a prelude. In: LANG, J. D.; MCARDLE, P. (Eds.), **Critical Care Clinics**, 1999. v. 15. W. B. Saunders Co., Philadelphia, p. 1–15.

LEMA, T. de; FERREIRA, M. T. S. Contribuição ao conhecimento dos Testudines do Rio Grande do Sul (Brasil) . Lista Sistemática comentada (Reptilia). **Acta biologica leopoldensia**, Porto Alegre. v. 12, n. 1, p. 125-164, 1990.

LI, X.; KEITH, D. E. Multiple opioid receptor-like genes are identified in diverse vertebrate phyla. **FEBS letters**. Amsterdam. v. 397, p. 25–29, 1996.

LIPMAN, N. S.; MARINI, R. P.; FLECKNELL, P. A. Anaesthesia and analgesia in rabbits. In: KOHN, D. F.; WIXSON, S. K.; WHITE, W. J. (eds.) **Anesthesia and analgesia in laboratory animals**. New York. Academic Press, 1997, p. 205–232.

LODGE, D. M. Biological invasions: lessons for ecology. **Trees**, New York. v. 8, p. 133-137, 1993.

LONGLEY, L. A. Reptile anaesthesia. In.: LONGLEY, L. A. **Anaesthesia of exotic pets**. London: Editora Elsevier Saunders, 2008. v.1 p.185-219.

LORD, J. A. H. et al. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. **Nature**. London. v. 267, p. 495–499, 1977.

LOREZ, H. P.; KEMALI, M. Substance P, met-enkephalin- and somatostatin-like immunoreactivity distribution in the frog spinal cord. **Neuroscience letters**. Amsterdam. v. 26, p. 119–124, 1981.

MACHIN, K. L. Amphibian pain and analgesia. **Journal of zoo and wildlife medicine**, Lawrence. v. 30, p. 2–10, 1999.

MADER, D. R. Understanding thermal burns in reptile patients. **Proceedings of the association of reptilian and amphibian veterinarians**. Kansas. 1998. p. 143-150.

MADER, D.R. **Reptile medicine and surgery**. 2.ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, p. 550-584, 2006.

MANZKE, T. et al. 5-HT<sub>4</sub>(a) receptors avert opioid-induced breathing depression without loss of analgesia. **Science**. Washington, v. 301, n. 5630, p. 226-229, 2003.

MARTIN, W. R. et al. The effects of morphine-and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. **Journal of pharmacology and experimental therapeutics**. Baltimore. v. 197p. 517–532, 1976.

MARTINEZ-SILVESTRE, A. Nota sobre la reproduction en condiciones naturales de la Tortuga de Florida, *Trachemys scripta elegans*, em Masquefa (Cataluna, Espana). **Boletin de la asociacion herpetologica espanola**. [S.l.], v. 8, p. 40-42, 1997.

MARTÍNEZ-SILVESTRE, A. et al. Galápagos de Florida – *Trachemys scripta*. In: **Enciclopedia virtual de los vertebrados españoles**. SALVADOR, A.; MARCO, A. (Eds.). Museo Nacional de Ciencias Naturales, Madrid. 2011. Disponível em: <<http://www.vertebradosibericos.org/>>. Acesso em: 21 ago. 2012.

MARTINS, M. R. C.; MOLINA, F. B. Panorama geral dos répteis ameaçados do Brasil. In: MACHADO, A. B. M.; DRUMMOND, G. M.; PAGLIA, A. P. **Livro vermelho da fauna brasileira ameaçada de extinção**. Brasília, DF: MMA, Fundação Biodiversitas, Belo Horizonte, 2008. v. 2, p. 326 – 377.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas**. 5. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2008, 571p.

MAUK, M. D. et al. Tonic immobility produces hyperalgesia and antagonizes morphine analgesia. **Science**. Washington. v. 213, p. 353–354, 1981.

MOLINA, F. B. **Observações sobre a biologia e o comportamento reprodutivo de *Trachemys dorbigni* (Duméril e Bibron, 1835) em cativeiro (Reptilia, Testudines, Emydidae)**. 1995, 307f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. 1995.

MOLL, D.; MOLL, E. **The ecology, exploitation and conservation of river turtles.** 2004. New York: Oxford University Press. 393p.

MONTEIRO, E. R. et al. Pharmacological restraint of red-footed tortoises using combinations of ketamine, midazolam and butorphanol. **Revista acadêmica, ciências agrárias e ambientais**, Curitiba, v. 9, n. 3, p. 295-298, jul./set. 2011.

MOSLEY, C. A. E.; DYSON, D.; SMITH, D. A. Minimum alveolar concentration of isoflurane in green iguanas and the effect of butorphanol on minimum alveolar concentration. **Journal of the american veterinary medical association**, Chicago. v. 222, p. 1559–1564, 2003.

MOSLEY, C. A. E. Anesthesia and Analgesia in Reptiles. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, [S.l.], v. 14, n. 4, p. 243–262, 2005.

NG, T. B.; HON, W. K. Evidence for the presence of adrenocorticotrophic and opiate-like hormones in two sea snakes, *Hydrophis cyanocinctus* and *Lapemis hardwickii*. **General and comparative endocrinology**. New York. v. 63, p. 31–37, 1986.

NUSSMEIER, N. A. et al. Cardiovascular, respiratory, and analgesic effects of fentanyl in unanesthetized rhesus monkeys. **Anesthesia e analgesia**. Cleveland. v.72, p.221–226, 1991.

PARMENTER, R. R.; AVERY, H. W. The feeding ecology of the slider turtle. In: GIBBONS, J. W. **Life history and ecology of the slider turtle**. Washington: Smithsonian Institution Press, p.257-265. 1990.

PATTINSON, K. T. Opioids and the control of respiration. **British journal of anaesthesia**. Altrincham. v. 100, p. 747–758, 2008.

PAUL-MURPHY, J.; LUDDERS, J. W. Avian analgesia. **Veterinary clinics of north america: exotic animals practice**. [S.l.], v. 4, p. 35–45, 2001.

PAUL-MURPHY, J. et al. The need for a cross-species approach to the study of pain in animals. **Journal of the american veterinary medical association**. Chicago. v. 224, p. 692–697, 2004.

POUGH, F. H.; JANIS, C. M.; HEISER, J. B. **A vida dos vertebrados**. São Paulo: Atheneu, 2003. 699 p.

RANDALL, D.; BURGGREN, W.; FRENCH, K. **Eckert Animal Physiology Mechanisms and Adaptations**. 5.ed. New York: W. H. Freeman e Company, 2002.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 588-609.

RAYNOR, K. et al. Pharmacological characterization of the cloned k-, d-, and m-opioid receptors. **Molecular pharmacology**. New York. v. 45 p. 330–334, 1994.

- READ, M. R. Evaluation of the use of anesthesia and analgesia in reptiles. **Journal of the american veterinary medical association**, Chicago, v. 224, n. 4, p. 547-552, 2004.
- REDROBE, S. Anaesthesia and analgesia. In: GIRLING, S. J; RAITI, P. **British small animal veterinary association manual of reptiles**, 2.ed., London: BSAVA, 2004.
- REINER A. The distribution of proenkephalin-derived peptides in the central nervous system of turtles. **Journal of comparative neurology**. New York. v. 259, n.1, p. 65-91, 1987.
- RIBEIRO, P. I. R. **Uso de lidocaína e bupivacaína na anestesia espinal de cágado-de-barbicha *Phrynops geoffroanus* (Schweigger, 1812)**. 2011. 37f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade federal de Uberlândia, Uberlândia, 2011.
- ROBERTSON, S. A. et al. Relationship between plasma concentrations and analgesia after intravenous fentanyl and disposition after other routes of administration in cats. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**. Oxford. v.28, p.1-7, 2005.
- ROCHA, D. F. N. B. **Biologia termal das tartarugas *Trachemys dorbigni* (Duméril e Bibron, 1835) e a *Trachemys scripta elegans* (Wied, 1839) dos lagos de Porto Alegre, RS, Brasil (Testudines, Emididae)**. 2005. 68f. Dissertação (Mestrado em Biologia Animal) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2005.
- SANTOS, A. L. Q. et al. Anestesia de cágado-de-barbicha *Phrynops geoffroanus*, Schweigger, 1812 (Testudines) com a associação midazolam e propofol. **Acta Scientiarum. Biological Sciences**. Maringá. v. 31, p. 317-321, 2009. Disponível em: <<http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciBiolSci/article/view/674>>.
- SCHUMACHER, J. Reptiles and amphibians. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J. **Lumb e jones veterinary anesthesia**. Pennsylvania: Saunders., 1996, p. 670-685.
- SCHUMACHER, J. Chelonians (Turtles, Tortoises, and Terrapins). In: WEST, G.; HEARD, D.; CAULKETT, N. **Zoo animal e wildlife immobilization and anesthesia**. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. v.1. p. 259-266.
- SEDGWICK, C. J. Anestesia para mamíferos exóticos de pequeno a médio porte, pássaro e répteis. In: PADDLEFORD, R. R. **Manual de anestesia de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2001. p. 365-407.
- SEIDEL, M. E.; SMITH, H. M. Chrysemys, Pseudemys, *Trachemys* (Testudines: Emydidae): Did Agassiz have it right? **Herpetologica**. Austin. v. 42, p. 242-248, 1986.

SEIDEL, M. E. Taxonomic observations on extant species and subspecies of slider turtles, genus *Trachemys*. **Journal of herpetology**. Athens. v. 36, n. 2, p. 285-292. 2002.

SEYMOUR, C.; DUKE-NOVAKOVSKI, T. **BSAVA Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia**. 2. ed. Gloucester, UK: British small animal veterinary association, 2007. 344p.

SILVEIRA, M. L.; HARTMANN, M. T.; BAGER, A. Biometria, razão sexual e dimorfismo sexual de *Trachemys dorbigni* (Duméril e Bibron 1835) (Testudines, Emydidae) em um açude no município de São Gabriel, Rio Grande do Sul, Brasil. **Biotemas**, Florianópolis. v.25, n. 3, p. 187-193, 2012.

SLADKY, K. K. et al. Morphine but not butorphanol, causes analgesia and respiratory depression in red-eared slider turtles (*Trachemys scripta*). **Proceedings of american association of zoo veterinarians**, [S.l.], v. ?, p. 274–275, 2006.

SLADKY, K. K. et al. Analgesic efficacy and respiratory effects of butorphanol and morphine in turtles. **Journal of the american veterinary medical association**, Chicago. v. 230, p. 1356–1362, 2007.

SLADKY, K. K.; KINNEY, M. E.; JOHNSON, S. M. Analgesic efficacy of butorphanol and morphine in bearded dragons and corn snakes. **Journal of the american veterinary medical association**, Chicago. v.2, p.267-273. 2008.

SLADK, K. K.; KINNEY, M. E.; JOHNSON, S. M. Effects of opioid receptor activation on thermal antinociception in red-eared slider turtles (*Trachemys scripta*). **American journal of veterinary research**, Chicago. v.70, n.9, p.1072-1078, 2009.

SOUZA, R. A. M. **Comparação de diferentes protocolos terapêuticos na cicatrização de carapaça de tigras-d'água (*Trachemys sp.*)**. 2006. 49 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

SPOTILA, J. R.; FOLEY, R. E.; STANDORA, E. A. Thermoregulation e climate space of the slider turtle. In: GIBBONS, J. W. (ed.). **Life history and ecology of the slider turtle**. Smithsonian Institution Press. Washington, D. C. Capítulo 22, 1990. p. 288-298.

STEVENS, C. W.; NEWMAN, L. C. Spinal administration of selective opioid antagonists in amphibians: evidence for an opioid unireceptor. **Life sciences**. Oxford. v. 64, p. 125–130. 1999.

SWINDLE, M. M. Mini pigs as pets. **Proceedings of the north american veterinary conference**. Gainesville. p.648–649, 1993.

VANZOLINI, P. E. A new species of turtle, genus *Trachemys*, from the state of Maranhão, Brazil (Testudines, Emydidae). **Revista brasileira de biologia**. Rio de Janeiro. v. 55. n. 1, p. 111-120. 1995.

WAARA-WOLLEAT, K. L.; HILDEBRAND, K. R.; STEWART, G. R. A review of intrathecal fentanyl and sufentanil for the treatment of chronic pain. **Pain medicine**. Malden. v. 7, p. 251–259, 2006.

WALDHOER, M.; BARTLETT, S. E.; WHISTLER, J. L. Opioid receptors. **Annual review biochemistry**. Palo Alto. v.73, p. 953-990, 2004.

WHITESIDE, D. P.; BLACK, S. R. The use of meloxicam in exotic felids at the Calgary Zoo. **Proceedings of the american association of zoo veterinarians**. Calgary. p. 346–349, 2004.

WOODHOUSE, A.; MATHER, L. E. The minimum effective concentration of opioids: a revisitiation with patient controlled analgesia fentanyl. **Regional anesthesia and pain medicine**. Secaucus. v. 25, p. 259–267, 2000.

XIA, Y.; HADDAD, G. G. Major difference in the expression of delta- and mu-opioid receptors between turtle and rat brain. **Journal of comparative neurology**. New York. v. 436, p. 202–210, 2001.

ZUG, G. **Herpetology**. Sand Diego: Academic Press. 1993.

## APÊNDICE



Figura 5. Fotografia do fármaco utilizado no experimento, Uberlândia, 2012.



Figura 6. Fotografia da pinça Kelly 16 cm (ABC instrumentos cirúrgicos. Ipiranga – SP. Brasil) recoberta com tubos de látex, utilizada no teste nociceptivo e no teste com o dinamômetro, Uberlândia, 2012.



Figura 7. Fotografia da técnica utilizada para medir a força de cisalhamento da pinça através de um dinamômetro, Uberlândia, 2012.



Figura 8. *Trachemys dorbigni* contida com o auxílio de uma base plastica, recebendo o estímulo nociceptivo.