

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Faculdade de Medicina Veterinária

Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias

Marcos Vinícius de Souza

**EMPREGO DO CLORIDRATO DE XILAZINA, CLORIDRATO DE DETOMIDINA,
E AZAPERONE, EM ASSOCIAÇÃO A CLORIDRATO DE TILETAMINA,
ZOLAZEPAM, DEXTROCETAMINA, CETAMINA RACÊMICA, DIAZEPAM E
SULFATO DE ATROPINA, NA CONTENÇÃO DE CACHORRO-DO-MATO
(*Cerdocyon thous* Linnaeus, 1758), COM BASE EM EXTRAPOLAÇÃO
ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA**

UBERLÂNDIA – MG

2017

Marcos Vinícius de Souza

**EMPREGO DO CLORIDRATO DE XILAZINA, CLORIDRATO DE DETOMIDINA,
E AZAPERONE, EM ASSOCIAÇÃO A CLORIDRATO DE TILETAMINA,
ZOLAZEPAM, DEXTROCETAMINA, CETAMINA RACÊMICA, DIAZEPAM E
SULFATO DE ATROPINA, NA CONTENÇÃO DE CACHORRO-DO-MATO
(*Cerdocyon thous* Linnaeus, 1758), COM BASE EM EXTRAPOLAÇÃO
ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do título de Doutor em Ciências Veterinárias.

Área de Concentração: Saúde Animal

Linha de Pesquisa: Anestesiologia e Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. André Luiz Quagliatto Santos

UBERLÂNDIA – MG

2017

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

-
- S729e
2017 Souza, Marcos Vinícius de, 1978
 Emprego do cloridrato de xilazina, cloridrato de detomidina, e
 azaperone, em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam,
 dextrocetamina, cetamina racêmica, diazepam e sulfato de atropina, na
 contenção de cachorro-do-mato (*Cercopithecus thomasi* Linnaeus, 1 / Marcos
 Vinícius de Souza. - 2017.
 133 p. : il.
- Orientador: André Luiz Quagliatto Santos.
 Tese (doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa
 de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.
 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2018.4>
 Inclui bibliografia.
1. Veterinária - Teses. 2. Animais selvagens - Teses. 3. Anestesia -
 Teses. 4. Antipsicóticos - Teses. I. Santos, André Luiz Quagliatto, . II.
 Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em
 Ciências Veterinárias. III. Título.

CDU: 619

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947

DEDICATÓRIA

*A minha amada mãe Maria da Conceição Souza pelo incentivo e por
me proporcionar sabedoria, persistência e amor.*

*A minha amada avó Jandira Cardoso e a minha tia Rosemary
Cardoso pelo amor, paciência e colaboração.*

Com muito carinho e amor, dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus e a espiritualidade, por me conceder esta nova reencarnação. Obrigado!

À Universidade Federal de Uberlândia, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias (PPGCV).

A toda a equipe do LAPAS.

A meu orientador e grande amigo Prof. Dr. André Quagliatto pelos ensinamentos, incentivos e apoio.

Ao grande amigo e mestre Prof. Dr. José Ricardo Pachaly pelos ensinamentos, dedicação e atenção.

A grande amiga Dra. Liliane Rangel pela dedicação, carinho e companheirismo.

A grande amiga Dra. Lília Hirano pelo profissionalismo e atenção.

Muito Obrigado!

*“Eu não me importo com que os outros pensam sobre o que eu faço,
mas eu me importo muito com o que eu penso sobre o que eu faço. Isso
é caráter.”*

-Theodore Roosevelt

Resumo

O cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) é um canídeo neotropical que necessita ser contido por meios farmacológicos para a realização de certos procedimentos médicos e de manejo, em função de características comportamentais de defesa e grande susceptibilidade ao estresse. A combinação de seis protocolos (tiletamina-zolazepam-xilazina-atropina e azaperone; dextrocetamina-diazepam-xilazina-atropina e azaperone; cetamina racêmica-diazepam-xilazina-atropina e azaperone; tiletamina-zolazepam-detomidina-atropina e azaperone; dextrocetamina-diazepam-detomidina-atropina e azaperone; cetamina racêmica-diazepam-detomidina-atropina e azaperone) foram administradas, por via intramuscular, a dez cachorros-do-mato (nove machos e uma fêmea) com pesos médio $5,85 \pm 0,83$ kg, para possibilitar a realização de procedimentos de que incluíam marcação, exame físico, colheita de amostras de sangue, colheita de medula óssea e outros procedimentos pouco invasivos de moderada duração em *Cerdocyon thous* de cativeiro. Após a verificação dos pesos de cada cachorro-do-mato, a dose individual de cada uma das drogas foi calculada por meio de extrapolação alométrica interespecífica. O método proposto mostrou-se plenamente adequado à contenção farmacológica de exemplares de *Cerdocyon thous* que necessitem ser submetidos a procedimentos medianamente dolorosos ou incômodos, como exame físico e colheita de sangue e medula óssea. Não é indicado, porém, para procedimentos cirúrgicos.

Palavras-chave: Anestesia, extrapolação alométrica, animais selvagens, neurolépticos, agonistas alfa₂-adrenérgicos.

Abstract

The Crab-eating Fox (*Cerdocyon thous*) is a neotropical carnivorous that requires chemical restraint for handling due to its susceptibility to stress and characteristics of defensive behavior. Ten Crab-eating Fox (9 males and 1 female) weighing 5.85 ± 0.83 kg were given the combination of six protocols (tiletamine-zolazepam-xylazine-atropine and azaperone; dextroketaamine-diazepam-xylazine-atropine and azaperone; racemic ketamine-diazepam-xylazine-atropine and azaperone; tiletamine-zolazepam-detomidine-atropine and azaperone; dextroketaamina-diazepam-detomidine-atropine and azaperone; racemic ketamine-diazepam-detomidine-atropine and azaperone) by i.m. injection during field procedures that included identification, physical examination, blood sampling, bone marrow harvesting and other mildly invasive procedures of moderate duration in *Cerdocyon thous* of captivity. After checking the weights of each Crab-eating Fox, the individual dose of each drug was calculated by means of interspecific allometric extrapolation. The proposed method was safe for both the animal and the human personnel and it is recommended for routine management and stressful but not painful medical procedures like physical examination, measuring, sexing, and bone marrow and blood collection in *Cerdocyon thous*.

Keywords: Anesthesia, allometric scaling, wild animals, neuroleptics, α_2 -adrenergic agonists.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1 – Cachorro-do-mato (<i>Cerdocyon thous</i>).....	29
Figura 2 – Distribuição geográfica do cahorro-do-mato (<i>Cerdocyon thous</i>).....	30

CAPÍTULO 2 – EMPREGO DO CLORIDRATO DE XILAZINA E AZAPERONE, EM ASSOCIAÇÃO A CLORIDRATO DE TILETAMINA, ZOLAZEPAM, DEXTROCETAMINA, CETAMINA RACÊMICA, DIAZEPAM E SULFATO DE ATROPINA, NA CONTENÇÃO DE CACHORRO-DO-MATO (*Cerdocyon thous* LINNAEUS, 1758), COM BASE EM EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA

Figura 1 – Imagem fotográfica de um cachorro-do-mato adulto (<i>Cerdocyon thous</i>), contido farmacologicamente pela associação: Protocolo 1 (P1) – tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone; Protocolo 2 (P2) – dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone; Protocolo 3 (P3) – cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, conectado a sensores de um monitor de multi-parâmetros para avaliação de parâmetros vitais (LAPAS/UFU, Uberlândia, Brasil).....	71
Figura 2 – Imagem fotográfica de um monitor de multi-parâmetros (Digicare TMLifeWindowTMLite, Digicare Biomedical Technology, Inc., Boynton Beach, Flórida, Estados Unidos da América), observando-se na tela as referências aos parâmetros de frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal e saturação parcial de oxigênio aferidos durante a contenção de um cachorro-do-mato adulto (<i>Cerdocyon thous</i>) pela associação: P1 – tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone; P2 – dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone; P3 – cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica. (LAPAS/UFU, Uberlândia, Brasil).....	71

Figura 3 – Médias de frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória (FR), em movimentos por minuto (mpm), temperatura retal, (TR), em graus Celsius (°C), e saturação parcial de oxigênio (SpO₂), em percentagem, de dez exemplares adultos de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*), contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone; P2: dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone.....74

CAPÍTULO 3 – EMPREGO DO CLORIDRATO DE DETOMIDINA E AZAPERONE, EM ASSOCIAÇÃO A CLORIDRATO DE TILETAMINA, ZOLAZEPAM, DEXTROCETAMINA, CETAMINA RACÊMICA, DIAZEPAM E SULFATO DE ATROPINA, NA CONTENÇÃO DE CACHORRO-DO-MATO (*Cerdocyon thous* LINNAEUS, 1758), COM BASE EM EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA

Figura 1 – Imagem fotográfica de um cachorro-do-mato adulto (*Cerdocyon thous*), contido farmacologicamente pela associação: P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone; P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, conectado a sensores de um monitor de multi-paramétrico para avaliação de parâmetros vitas (LAPAS/UFU, Uberlândia, Brasil).....108

Figura 2 – Imagem fotográfica de um monitor de multi-paramétrico (Digicare TMLifeWindowTMLite, Digicare Biomedical Technology, Inc., Boynton Beach, Flórida, Estados Unidos da América), Observando-se na tela as referências aos parâmetros de frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal e saturação parcial de oxigênio aferidos durante a contenção de um cachorro-do-mato adulto (*Cerdocyon thous*), pela associação: P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone; P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica. (LAPAS/UFU, Uberlândia, Brasil).....108

Figura 3 – Médias de frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória (FR), em movimentos por minuto (mpm), temperatura retal (TR), em graus Celsius (°C), e saturação parcial de oxigênio (SpO₂), em percentagem, de dez exemplares adultos de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*), contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone; P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone.....111

LISTA DE QUADROS

CAPÍTULO 2 – EMPREGO DO CLORIDRATO DE XILAZINA E AZAPERONE, EM ASSOCIAÇÃO A CLORIDRATO DE TILETAMINA, ZOLAZEPAM, DEXTROCETAMINA, CETAMINA RACÊMICA, DIAZEPAM E SULFATO DE ATROPINA, NA CONTENÇÃO DE CACHORRO-DO-MATO (*Cerdocyon thous* LINNAEUS, 1758), COM BASE EM EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA

Quadro 1 – Doses em mililitros dos fármacos Ioimbina 1% e Viviram-V® (cloridrato de doxapram), calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, indicadas para administração endovenosa na reversão dos efeitos indesejáveis de bradicardia e bradipnéia, respectivamente, de dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos, $5,85 \pm 0,83$ kg..66

Quadro 2 – Doses em mL dos fármacos Zoletil/50® (tiletamina + zolazepam), Anasedan® (xilazina), Atropina 1%, Des-Vet® (azaperone), calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, indicadas para administração intramuscular na contenção farmacológica de dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos, $5,85 \pm 0,83$ kg.....68

Quadro 3 – Doses em mL dos fármacos Ketamin S+®, Diazepam e Dopalen®, calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, indicadas para administração intramuscular na contenção farmacológica de dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos, pesando $5,85 \pm 0,83$ kg.....69

Quadro 4 – Médias dos tempos, em minutos, de latência, início do período hábil (IPH) e fim do período hábil (FPH), início de recuperação (IR) e recuperação total (RT) de dez exemplares adultos de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos com diferentes fármacos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica – P1: tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone; P2: dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone.....75

Quadro 5 – Reações adversas segundo os sinais apresentados por dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*), contidos farmacologicamente pela associação de tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone (P1), dextroetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (P2) e cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (P3), conforme o tempo após a injeção (n=10).....76

Quadro 6 – Médias dos tempos, em minutos, de latência, início do período hábil (IPH) e fim do período hábil (FPH), início de recuperação (IR), recuperação total (RT) e período de trabalho (PT) de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone (ZXAA); P2: dextroetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (DDXAA); P3: cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (CDXAA), e dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.....79

Quadro 7 – Médias dos valores de frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), saturação parcial de oxigênio (SpO_2) de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone (ZXAA); P2: dextroetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (DDXAA); P3: cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (CDXAA). E dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.....81

Quadro 8 – Médias dos valores de frequência respiratória (FR) em movimentos por minuto (mpm) de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone (ZXAA); P2: dextroetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (DDXAA); P3: cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (CDXAA). E dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.....83

Quadro 9 – Médias dos valores de temperatura retal (TR) em graus Celsius (°C) de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone (ZXAA); P2: dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (DDXAA); P3: cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (CDXAA). E dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.....85

CAPÍTULO 3 – EMPREGO DO CLORIDRATO DE DETOMIDINA E AZAPERONE, EM ASSOCIAÇÃO A CLORIDRATO DE TILETAMINA, ZOLAZEPAM, DEXTROCETAMINA, CETAMINA RACÊMICA, DIAZEPAM E SULFATO DE ATROPINA, NA CONTENÇÃO DE CACHORRO-DO-MATO (*Cerdocyon thous* LINNAEUS, 1758), COM BASE EM EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA

Quadro 1–Doses em mL dos fármacos Ioimbina 1% e Viviram-V®(cloridrato de doxapram), calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, indicadas para administração endovenosa na reversão dos efeitos indesejáveis de bradicardia e bradpnéia, respectivamente, de dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos, $5,85 \pm 0,83$ kg.103

Quadro 2 – Doses em mL dos fármacos Zoletil/50® (tiletamina + zolazepam), Dormiun-V® (detomidina), Atropina 1%, Des-Vet® (azaperone), calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, indicadas para administração intramuscular na contenção farmacológica de dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos, pesando 4,500 e 7,350 kg.....105

Quadro 3 – Doses em mL dos fármacos Ketamin® (dextrocetamina), Diazepam e Dopalen® (cetamina racêmica), calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, indicadas para administração intramuscular na contenção farmacológica de dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos, pesando 4,500 e 7,350 kg.....106

- Quadro 4 – Médias dos tempos de duração, em minutos, de relaxamento muscular “bom” a “excelente” e de ausência de resposta ao estímulo nociceptivo para membros torácicos (NMT) e pélvicos (NMP), de dez exemplares adultos de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*), contidos com diferentes fármacos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone; P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone.....112
- Quadro 5 – Médias dos tempos, em minutos, de latência, início período hábil (IPH) e fim do período hábil (FPH), início de recuperação (IR) e recuperação total (RT) de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) contidos com diferentes fármacos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone; P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone.....113
- Quadro 6 – Reações adversas segundo os sinais apresentados por dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*), contidos farmacologicamente pela associação de tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone (P1), dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (P2), cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (P3), conforme o tempo após a injeção (n=10).....114
- Quadro 7 – Reações adversas segundo os sinais apresentados por dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*), contidos farmacologicamente pela associação de tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone (P1), dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (P2), cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (P3), conforme o tempo após a injeção (n=10).....114
- Quadro 8 – Fármacos de emergência utilizados, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, na reversão dos efeitos indesejados (Ioimbina 1%) e na estimulação da respiração (Doxapram), tendo como margem de segurança a frequência cardíaca abaixo de 70 bpm e a frequência respiratória abaixo de 10 mpm, durante os procedimentos de contenção farmacológica com a utilização de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos, contidos farmacologicamente pela associação de tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone (P1).....115

Quadro 9 – Médias dos tempos, em minutos, de latência, início do período hábil (IPH) e fim do período hábil (FPH), início de recuperação (IR), recuperação total (RT) e período de trabalho (PT) de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone (ZDAA); P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (DDDAA); P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (CDDAA), e dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.....117

Quadro 10 – Médias dos valores de frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm) e saturação parcial de oxigênio (SpO_2) de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone (ZDAA); P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (DDDAA); P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (CDDAA). E dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.....119

Quadro 11 – Médias dos valores de frequência respiratória (FR) em movimentos por minuto (mpm) de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone (ZDAA); P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (DDDAA); P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (CDDAA). E dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.....121

Quadro 12 – Médias dos valores de temperatura retal (TR) em graus Celsius ($^{\circ}C$) de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone (ZDAA); P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (DDDAA); Protocolo 3 (P3): cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (CDDAA). E dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.....123

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

± - mais ou menos

kg – Kilogramas

mg/kg – Miligramas por quilogramas

mg/kcal – Miligramas por quilocalorias

% - Percentagem

bpm – batimentos por minuto

mpm – movimentos por minuto

mL – Mililitros

mg – Miligramas

mm – Milímetro

ml/kg/h – Mililitros por quilo por hora

TR – Temperatura Retal

TR – Temperatura Retal

FC – Frequência cardíaca

FR – Frequência respiratória

°C – Graus Celsius

pSO₂ – Saturação parcial de oxigênio

t0 – Tempo zero

MPI – Minutos pós injeção

RPE – Reação postural de endireitamento

IPH – Início do período hábil

FPH – Fim do período hábil

IR – Início da recuperação

RT – Recuperação total

PT – Período de trabalho

AF – Associação de fármacos

ANT – Antagonista

PESQ – Pesquisador

VD – Ventro dorsal

V – Ventral

MA – Membro anterior

MP – Membro posterior

IV – Intra-venoso

BAM – Butorfanol-azaperone-medetomidina

EADH – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase

EADHB – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase-butorfanol

CMT – Cetamina-midazolam-tramadol

AT – Azaperone-tramadol

DBK – Azaperone-detomidina-butorfanol-cetamina

TZ ou ZT – Azaperone-tiletamina-zolazepam

NalMed-A – Nalbufina-medetomidina-azaperone

NI – Naltrexona-ioimbina

NA – Naltrexona-atipamezole

A – Atipamezole

N – Naltrexona

ND – Nalorfina-diprenorfina

GA – Azaperone-cloreto de sódio 0,9%

GAD – Azaperone-dexmedetomidina

GAX – Azaperone-xilazina,

xxx – dado não publicado ou não utilizado

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	23
1 INTRODUÇÃO.....	24
2 OBJETIVOS.....	27
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	28
3.1 ORDEM CARNIVORA.....	28
3.2 CACHORRO-DO-MATO <i>Cerdocyon thous</i>	29
3.2.1 Classificação sistemática.....	29
3.2.2 Distribuição geográfica.....	30
3.3 CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA.....	31
3.3.1 Monitorização clínica da contenção farmacológica.....	34
3.3.2 Reações de despertar.....	37
3.4 EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA.....	37
3.4.1 Taxa metabólica basal.....	38
3.4.2 Alometria.....	40
3.4.3 Considerações fisiológicas sobre a biodisponibilidade de drogas.....	42
3.4.4 Alometria aplicada ao cálculo de protocolos posológicos para animais.....	43

REFERÊNCIAS.....	46
CAPÍTULO 2 – EMPREGO DO CLORIDRATO DE XILAZINA E AZAPERONE, EM ASSOCIAÇÃO A CLORIDRATO DE TILETAMINA, ZOLAZEPAM, DEXTROCETAMINA, CETAMINA RACÊMICA, DIAZEPAM E SULFATO DE ATROPINA, NA CONTENÇÃO DE CACHORRO-DO-MATO (<i>Cerdocyon thous</i> LINNAEUS, 1758), COM BASE EM EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA.....	59
RESUMO.....	60
INTRODUÇÃO.....	62
MATERIAL E MÉTODOS.....	64
RESULTADOS.....	73
DISCUSSÃO.....	76
CONCLUSÃO.....	88
COMITÊ DE ÉTICA.....	88
REFERÊNCIAS.....	89
CAPÍTULO 3 – EMPREGO DO CLORIDRATO DE DETOMIDINA E AZAPERONE, EM ASSOCIAÇÃO A CLORIDRATO DE TILETAMINA, ZOLAZEPAM, DEXTROCETAMINA, CETAMINA RACÊMICA, DIAZEPAM E SULFATO DE ATROPINA, NA CONTENÇÃO DE CACHORRO-DO-MATO (<i>Cerdocyon thous</i> LINNAEUS, 1758), COM BASE EM EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA.....	97

RESUMO.....	98
INTRODUÇÃO.....	100
MATERIAL E MÉTODOS.....	102
RESULTADOS.....	110
DISCUSSÃO.....	115
CONCLUSÃO.....	127
COMITÊ DE ÉTICA.....	127
REFERÊNCIAS.....	128
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	136

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1 INTRODUÇÃO

Os animais selvagens apresentam peculiaridades comportamentais de reação defensiva. Tais características são bastante diversas das observadas em animais domésticos. Consequentemente, a principal diferença entre a medicina de animais domésticos e selvagens reside nos métodos de abordagem e contenção dos indivíduos.

Em termos gerais, a contenção dos animais selvagens, tanto cativos quanto de vida livre, pode ser realizada por meios físicos, farmacológicos ou pela associação de ambos. Qualquer que seja o método empregado, é de fundamental importância que permita plena segurança para o animal e para a equipe envolvida, bem como permita a realização adequada do procedimento médico ou de manejo responsável pela necessidade de contenção.

Ao se imobilizar animais selvagens por meios farmacológicos, nem sempre se busca a anestesia geral, mas sim um estado de imobilidade que possibilite a realização de procedimentos médicos (como exame físico, colheita de amostras de fluídos orgânicos ou tecidos, tratamento dentário, exame radiográfico e curativos) ou de manejo (como biometria, transporte e marcação).

Os pesquisadores que trabalham com animais selvagens defrontam com uma gama variadíssima de formas, tamanhos e taxas de metabolismo basal. Tal diversidade cria um grande problema para o clínico, que precisa tentar extrapolar doses de drogas de um animal para outro (KIRKWOOD, 1983; SEDGWICK & POKRAS, 1988). Mais que em qualquer outro campo da medicina veterinária, os tratamentos com drogas na medicina de animais selvagens apresentam um enorme potencial de terem suas doses mal calculadas, resultando em sub-dosagens (e ineficiência) ou em dosagens excessivas (e riscos de toxicidade) (SEDGWICK & POKRAS, 1988).

É difícil conduzir estudos farmacológicos em espécies selvagens, devido a uma multiplicidade de fatores limitantes. Tais fatores incluem a enorme variedade de espécies de répteis, aves e mamíferos mantidos em cativeiro em parques zoológicos e criadouros, e o pequeno número de animais cativos de cada espécie alojados em cada uma das citadas instituições, não se prestando, portanto, à experimentação biomédica.

Para animais selvagens, a maioria dos óbitos ocorridos em função de procedimentos de contenção deriva de falhas nos cálculos das doses de anestésicos ou sedativos. Isto se deve ao fato de tais cálculos serem feitos de modo empírico, com base em doses conhecidas para

animais domésticos, não levando em consideração, porém, as diferenças metabólicas entre as espécies envolvidas. Doses muito elevadas podem levar à morte por pressão generalizada do sistema nervoso central, incluindo centros cardiorrespiratórios. Por outro lado, doses menores que as ideais não induzem planos anestésicos satisfatórios, e os animais podem morrer em função de choque neurogênico, acidose, e outras condições mórbidas inerentes a cada caso.

A pressão ambiental imposta pelo homem às espécies selvagens, representada pela caça predatória e pela progressiva destruição das áreas naturais que lhe servem de habitat, faz com que seja urgente a manutenção e reprodução dos animais atualmente mantidos em cativeiro. Tais animais cativos podem assim integrar programas de manejo e translocação, bem como possibilitar o estudo de suas particularidades fisiológicas e da exploração de seu potencial zootécnico. Uma vez que nas instituições que promovem a criação e a manutenção de animais selvagens em cativeiro existem diversas espécies ameaçadas de extinção, é lógico que se procurem alternativas para racionalizar os protocolos de tratamento a que se submetem tais animais, visando a maior eficiência e segurança.

Assim, tornou-se necessária a busca de novos protocolos posológicos, com base em rigor científico, porém sem a necessidade absoluta da experimentação laboratorial nas espécies selvagens. Uma das alternativas consiste num método de comparação de animais de diferentes grupos taxonômicos, com base em sua taxa metabólica basal (TMB). Tal método permite a extrapolação de doses previamente definidas através de estudos farmacocinéticos em uma determinada espécie, para um indivíduo de outra espécie, e pode ser denominado “extrapolação alométrica interespecífica”. O emprego da extrapolação alométrica para a proposição de protocolos terapêuticos racionais é um conceito relativamente recente. GIBBONS, POKRAS & SEDGWICK (1988), SEDGWICK (1988a,b), SEDGWICK & POKRAS (1988), SEDGWICK, POKRAS & KAUFMAN (1990), MADER (1991), SEDGWICK (1991), POKRAS, SEDGWICK & KAUFMAN (1992), JOHNSON *et al.* (1993), FOWLER (1993), SEDGWICK (1993), HARRISON (1994), MARTIN & SEDGWICK (1994), QUESENBERRY & HILLYER (1994), SEDGWICK (1994), TIMM, PICTON & TYLMAN (1994), JACOBSON (1995), PACHALY *et al.* (1995), PACHALY & BRITO (1995), PACHALY, BRITO & LACERDA (1995a), PACHALY, BRITO & LACERDA (1995b), PACHALY, BRITO & LANGE (1995), PACHALY, BRITO & MANGINI (1995), PACHALY, BRITO & SILVA (1995), BRITO, PACHALY & KASECKER (1995a,b,c), BRITO, PACHALY & LACERDA (1995), SEDGWICK & BORKOWSKI (1996), PACHALY & BRITO (1996a,b), PACHALY *et al.* (1996b,c),

DORRESTEIN (1997), GAMBLE *et al.* (1997), HEARD (1997) e PACHALY *et al.* (1997) e indicam o método para cálculo de doses de drogas para animais selvagens, enquanto COSTA, PACHALY & BRITO (1995) e PACHALY *et al.* (1996a) e indicam-no para os animais domésticos.

Determinados canídeos apresentam porte e valor ecológico que justificam cuidados especiais. Cachorros-do-mato, raposas e lobos são frequentemente expostos em parques zoológicos, e são animais que têm longa expectativa de vida, quando adequadamente manejados, representando considerável investimento por parte das instituições que os mantêm. Muitos deles são listados como espécies ameaçadas de extinção, demandando portanto cuidados médicos individuais. Como em outras espécies selvagens, o uso de meios farmacológicos para a contenção dos canídeos é fundamental para seu manejo e realização de procedimentos médicos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Esta Tese visa a obtenção de conhecimento científico inédito, tanto sobre a ação das drogas quanto sobre a eficiência do sistema alométrico de cálculo de doses, na contenção farmacológica de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Será possível indicar os protocolos e o método de cálculos de drogas como meio capaz de otimizar as condições de contenção, contribuindo assim para a otimização das condições de estudo, manejo e tratamento daqueles animais em criadouros, Cetas, Cras e parques zoológicos.

Adicionalmente, busca-se um maior conhecimento dos aspectos biomédicos da espécie, por meio da obtenção de dados referentes a temperatura retal, frequência cardíaca e frequência respiratória dos cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) submetidos à contenção farmacológica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ORDEM CARNIVORA

Em todo o mundo, a ordem Carnívora contém cerca de 240 espécies em sete famílias, não incluindo as 34 espécies de focas, leões marinhos e as morsas, que são descendentes dos Carnívora, mas que agora estão em sua própria ordem, os Pinnipedia. Os carnívoros nativos são encontrados em toda parte, exceto na Antártida, Austrália, Nova Zelândia, Nova Guiné e algumas ilhas isoladas. Duas das sete famílias, os mangustos (Viverridae) e as hienas (Hyaenidae), não são encontrados no Novo Mundo (SIGRIST, 2012).

Como o nome implica, todos os membros da ordem Carnívora comem carne, mas muitas espécies são onívoras e alguns são sazonalmente frugívoras. A maioria das espécies têm dentes carniceiros bem desenvolvidos com bordas afiadas para cortar carne. Quando a mandíbula se fecha, estes dentes atuam como lâminas de tesoura. A maioria dos Carnívora também tem dentes caninos grandes e uma mordida poderosa para apreensão e para abate da presa. Correspondentemente, as garras dos carnívoros são estruturadas de tal forma que elas não podem se mover de um lado para outro, tão livremente como as da maioria dos mamíferos herbívoros. Outro aspecto da estrutura peculiar aos Carnívora é a fusão de vários ossos do pulso, dando maior apoio, o que pode ajudar vários carnívoros a correrem rápido, subir ou saltar de árvores, ou subjugar suas presas (SIGRIST, 2012).

Os Canídea contêm cerca de 35 espécies em todo o mundo e inclui cães, raposas, lobos, coiotes e chacais, são encontrados em todos os continentes, exceto Antártida e Austrália. São os cachorros-do-mato (Figura 1), raposas e lobos, predadores de pequenos animais, que se distribuem por boa parte do Brasil, existindo espécies extremamente comuns, e outras muito raras e ameaçadas (FREITAS & SILVA, 2005).

No Brasil, ocorrem seis espécies de canídeos: o cachorro-do-mato-vinagre (*Speothos venaticus*), o cachorro-de-orelha-curta (*Atelocynus microtis*), a raposinha-do-campo (*Lycalopex vetulus*), o lobo-guará (*Chrysocyon brachyurus*), o graxaim-do-mato (*Cerdocyon thous*) (Figura 1) e o graxaim-do-campo (*Lycalopex gymnocercus*). Dessas, as três últimas ocorre no Rio Grande do Sul. Apenas o cachorro-do-mato-vinagre possui hábitos de caçar em grupo (MACDONALD & COURTENAY, 1996).

3.2 CACHORRO-DO-MATO (*Cerdocyon thous*)



Figura 1 – Cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*)

Fonte: Wildlife And Nature Travel

3.2.1 Classificação sistemática

A classificação sistemática de *Cerdocyon thous*, é a seguinte:

- Classe: MAMMALIA
- Ordem: CARNIVORA
- Sub-Ordem: Caniformia
- Família: *Canidae*
- Gênero: *Cerdocyon*
- Espécie: *C. thous*

Sinonímia: cachorro-do-mato, graxaim-do-mato, raposa, graxaim, raposinha-do-mato, raposão, lobinho, lobete, guaraxo, guancito, fusquinho, rabo-fofo

3.2.2 Distribuição geográfica

É a única espécie vivente do gênero *Cerdocyon* vivente. Trata-se do canídeo neotropical com a distribuição mais ampla. Ocorre desde a Colômbia, Venezuela, Guiana, Guiana Francesa e Suriname até o Uruguai. Distribui-se em todo Brasil com exceção da maior Planície Amazônica (MIRANDA, *et al.*, 2009) (Figura 2). Apesar da maior parte da literatura sobre a espécie não considerar sua ocorrência na bacia amazônica, recentemente *Cerdocyon thous* foi registrado no norte do Mato Grosso, região sul da Floresta Amazônica, em área de floresta impactada por desmatamento (MICHALSKI & PERES, 2005 in REIS *et al.*, 2006).



Figura 2 – Distribuição geográfica do cahorro-do-mato (*Cerdocyon thous*)

Fonte: BEISIEGEL (2013)

3.3 CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA

A farmacocinética consiste no estudo quantitativo dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção de fármacos em relação ao tempo. Em outras palavras, estuda o destino dos fármacos no organismo. O conhecimento preciso da farmacocinética de um agente permite o estabelecimento de dados importantes para seu uso adequado, como vias de administração, posologia, intervalo entre doses, efeitos adversos, principais sítios de biotransformação e vias de eliminação (BARROS & STASI, 2012). Para que todos estes processos ocorram e para que um medicamento exerça seu efeito em um determinado local de ação no interior de um organismo vivo, é necessário que este medicamento, após a dissolução da forma farmacêutica, consiga atravessar as barreiras celulares e alcance o seu local de ação (biofase). Os estudos farmacocinéticos empregam várias equações matemáticas (SPINOSA, 2011).

Especificamente, é definida como a descrição matemática das modificações de concentração da droga no organismo. Além disso, trata da relação desses processos com a intensidade e a duração dos efeitos característicos das drogas. Uma compreensão da relação dose-efeito em geral pode ser obtida associando-se o comportamento farmacocinético à informação sobre a atividade farmacológica (ADAMS, 2001).

A farmacodinâmica estuda os mecanismos pelos quais um medicamento atua sobre as funções bioquímicas ou fisiológicas de um organismo vivo. Esse ramo da Farmacologia também realiza o estudo quantitativo, isto é, a relação dose/resposta dos efeitos biológicos e terapêuticos dos medicamentos; este conjunto de informações, aliados aos dados oriundos da Farmacocinética, proporciona o conhecimento completo do caminho percorrido pelos medicamentos e seus efeitos no organismo animal (SPINOSA, 2011).

Os agonistas de receptores adrenérgicos α_2 vêm sendo empregados clinicamente em medicina veterinária desde a década de 1960, quando foi desenvolvido o cloridrato de xilazina (JALANKA, 1993). Atualmente, os agonistas α_2 adrenérgicos produzidos para uso em medicina veterinária são o cloridrato de xilazina, o cloridrato de romifidina, cloridrato de dexmedetomidina, cloridrato de detomidina e o cloridrato de medetomidina, sendo os dois últimos considerados os mais seguros e eficientes (PACHALY, 2000). Tais drogas podem ser empregadas isoladamente (JORGENSEN *et al.*, 1991; KOCK, 1991; TRANQUILLI & BENSON, 1992; WIESNER, 1993; ANCRENAZ, 1994; HAIGH & GATES, 1995; KOCK *et al.*, 1995; GABOR, HELLGREN & SILVY, 1997; SWEITZER *et al.*, 1997) ou em

associação a anestésicos do grupo das ciclohexilaminas (FOWLER, 1986; BELANT, 1991; PLUMB, 1991; BELANT, 1992; HASKINS, 1992; KLIDE, 1992; TRAVAINI *et al.*, 1992; JALANKA, 1993; ARNEMO, MOE & SOLI, 1994; BÓ *et al.*, 1994; FERRERAS *et al.*, 1994; GARNER & ADDISON, 1994; HOLZ, HOLZ & BARNETT, 1994; PACHALY, 1994a; ARNEMO & SOLI, 1995; BAILEY *et al.*, 1995; BELTRÁN & TEWES, 1995; MATTHEWS, PETRINI & WOLFF, 1995; MUIR & HUBBEL, 1995; PACHALY, 1995; BELANT, 1996; HEARD, BEALE & OWENS, 1996; NICHOLLS *et al.*, 1996; OSOFSKY, McNUTT & HIRSCH, 1996; PACHALY, 1997; SLEEMAN, STEVENS & RAMSAY, 1997).

Após injeção intramuscular ou subcutânea, os agonistas alfa₂ adrenérgicos são rapidamente absorvidos, sofrendo metabolização hepática relativamente rápida, e excreção urinária (MUIR & HUBBEL, 1995). São classificados como sedativos analgésicos, com propriedades miorrelaxantes (TRANQUILI & THURMON, 1984; MASSONE, 1988; PLUMB, 1991; MUIR & HUBBEL, 1995; PACHALY, 1995; PACHALY, 2000). Seus efeitos são aditivos, quando em combinação com outras drogas depressoras e analgésicas usadas para produzir contenção química ou anestesia geral (PLUMB, 1991; MUIR & HUBBEL, 1995; PACHALY, 1995).

Segundo Plumb (1991) e Muir & Hubbel (1995), tais drogas produzem depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) por estimular os receptores pré-sinápticos alfa₂ centrais e periféricos, o que diminui a liberação de noradrenalina nas terminações nervosas sinápticas, tanto em nível central quanto periférico. Como resultado desta estimulação, ocorre uma diminuição no fluxo simpático do SNC, e também nos níveis circulantes de catecolaminas e outras substâncias relacionadas com o estresse. De acordo com Muir & Hubbel (1995), a seletividade comparativa do cloridrato de xilazina para receptores alfa₂, *versus* receptores alfa₁, é de 160:1, a do cloridrato de detomidina é de 260:1 e a do cloridrato de medetomidina é cerca de 1600:1.

Com o uso dos alfa₂-agonistas ocorre depressão da transmissão neuronal internuncial, bem como inibição dos reflexos polissinápticos, configurando-se uma ação miorrelaxante central, mas a junção neuromuscular não é influenciada. A droga induz sono profundo em cães, gatos, potros e pequenos ruminantes, sendo o estado de sonolência mais acentuado que o obtido com o emprego de fenotiazínicos (MUIR & HUBBEL, 1995).

Animais previamente excitados ou muito agitados podem reagir de maneira adversa à administração das drogas, exibindo comportamento agressivo ou vicioso quando abordados ou tocados (FOWLER, 1993; MUIR & HUBBEL, 1995).

Os efeitos dos agonistas α_2 específicos podem ser antagonizados farmacologicamente pelo emprego de antídotos reversores. O cloridrato de atipamezole (Antisedan® - 5 mg/mL) é um antagonista específico altamente seletivo de grande potência, enquanto que o cloridrato de ioimbina (Reverze® - 10 mg/mL, Antagonil®, Yobine®) atua como antagonista inespecífico (MUIR & HUBBEL, 1995; PACHALY, 2000).

Os efeitos farmacológicos dos agonistas de receptores adrenérgicos α_2 incluem sedação, analgesia, miorrelaxamento, alívio de ansiedade, bradicardia e hipotensão, sendo empregado na contenção de animais domésticos e selvagens, tanto isoladamente quanto em combinação com o cloridrato de cetamina (MUIR & HUBBEL, 1995; PACHALY, 2000).

O azaperone é um neuroléptico da classe das butirofenonas muito utilizado em suínos, principalmente para introdução de novos animais em lotes (MUIR & HUBBEL, 2001). Produz importante ação comportamental em suínos, reduzindo a agressividade, características desta espécie, surgindo como tranquilizante com o objetivo de controlar e promover a prevenção do estresse nessa espécie (PORTIER & SLUSSER, 1985 e OLIVIER & LORENZ, 1993), e para diminuição de estresse em situações de confinamento e de translocação de animais selvagens ou domésticos (GRIM & LAMONT, 2007; FLÔRES *et al.*, 2009; MENTABERRE *et al.*, 2010). Relatos de Jones (1972) mostraram inúmeras vantagens e indicações do uso deste agente, tanto nos períodos pré quanto pós-anestésico, pois além de promover potencialização de anestésicos gerais, ele reduz a excitação em suínos.

O azaperone é uma butirofenona de curta duração e promove tranquilização e relaxamento muscular, sem efeito analgésico (LEMKE, 2013). Seu mecanismo de ação é semelhante ao dos fetotiazínicos, promovendo bloqueio de receptores dopaminérgicos (D2) no sistema nervoso central e reduzindo, assim, a neurotransmissão de dopamina. Também possui ação em outros receptores, como os serotoninérgicos e os receptores alfa adrenérgicos (GRIM, 2007; LAMONT, 2007). Dessa forma, produz alguns efeitos comportamentais interessantes, como a inibição do comportamento de fuga e diminuição de atividade locomotora espontânea (LEMKE, 2013).

3.3.1 Monitorização clínica da contenção farmacológica

Uma vez que a função básica da anestesia é evitar a percepção de estímulos dolorosos, sem provocar depressão das funções fisiológicas, a pesquisa de reações dolorosas é útil na avaliação da qualidade e da profundidade da anestesia. O beliscamento das regiões interdigitais, da borda das orelhas, da pele da região abdominal e da cauda são estímulos comumente empregados em mamíferos (SOMA, 1971; WHITE & FIELD, 1987). Da mesma forma, a presença de movimentação espontânea e o miorrelaxamento são formas de avaliação da profundidade anestésica. Em ratos e camundongos, a avaliação da reação dolorosa interdigital, na qual o membro é estendido e a pele da região interdigital é beliscada, pode ser particularmente útil. À medida que a anestesia progride de planos leves para profundos, a reação diminui e gradualmente desaparece (WHITE & FIELD, 1987). Segundo Fialho (1985), a ausência desta reação indica anestesia cirúrgica profunda. De acordo com Chrisman (1998), a sensibilidade dolorosa superficial é testada pela observação de uma resposta comportamental, como interesse, retração do membro, vocalização ou agressão quando a pele é beliscada com uma pinça hemostática. Já a sensibilidade dolorosa profunda é avaliada pela reação ao pinçamento de dígitos, englobando a parte óssea. Segundo White & Field (1987), em coelhos e cobaias, a anestesia cirúrgica é geralmente acompanhada do desaparecimento da resposta ao beliscamento da borda da orelha, que se caracteriza por movimento de sacudir a cabeça. De acordo com os mesmos autores, os reflexos envolvendo olhos e anexos são muito variáveis, e dependem do tipo do anestésico e pré-anestésico empregados, não sendo, portanto, de utilidade.

Segundo Plumb (1991), os parâmetros mais adequados para monitorização de animais mantidos em anestesia com o emprego do cloridrato de cetamina, isoladamente ou em combinação com outras drogas, são os seguintes: nível de analgesia/anestesia, função respiratória, função cardiovascular (frequência e ritmo) e temperatura retal.

Wixson *et al.* (1987), trabalhando com a associação de cloridrato de cetamina e cloridrato de xilazina, em ratos, propuseram a fazer uma diferenciação clara entre a profundidade da anestesia e o grau de percepção de estímulos nocivos. Após a injeção da associação de drogas, o início da anestesia foi definido como um estado de indiferença ao meio circundante, acompanhado pela perda da reação postural de endireitamento e da capacidade de ambulação. A profundidade da anestesia foi avaliada pela perda do que denominaram “reflexos mandibulares” e pela presença ou ausência de tônus muscular. Os

critérios para retenção do “reflexo mandibular” foram sacudimento, tentativas de mastigar, movimentos da língua e resistência contra a tentativa de abertura da boca. O tônus muscular foi avaliado subjetivamente, pelo grau de rigidez extensora, fasciculações musculares e resistência quando se aplicava tensão ao membro pélvico direito. Um plano profundo de anestesia foi definido como a perda das respostas reflexivas, mais que as integrativas, estado de esturpor e ausência de resposta às manipulações descritas acima. A recuperação foi definida como a requisição da reação postural de endireitamento, da capacidade de ambulação e da resposta aos estímulos do meio circundante.

Trabalhando com cutias (*Dasyprocta azarae*) anestesiadas pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, Pachaly (1998) definiu um exame baseado em parâmetros destinados à avaliação da contenção farmacológica. Este exame consistiu da avaliação das reações de sensibilidade dolorosa e do miorrelaxamento e da observação do comportamento do animal contido frente à realização do exame físico e demais procedimentos médicos. O autor padronizou a avaliação da sensibilidade dolorosa profunda por meio da compressão, com pinça hemostática, de um dos dígitos de um dos membros torácicos. Tal teste era repetido a intervalos regulares, sendo anotados os horários de perda e recuperação da capacidade de reação ao mesmo. O objetivo principal do exame foi fornecer dados para avaliação da qualidade do estado anestésico. Para tanto, avaliou-se a analgesia, o miorrelaxamento e a profundidade da anestesia, parâmetros aos quais se atribuiu a conceituação “excelente”, “bom” e “ruim”. A analgesia era considerada excelente quando da ausência de reação dolorosa à compressão digital, boa quando o animal apresentava reação dolorosa leve, com discreta movimentação de cabeça e membros, e ruim se o animal apresentasse reação dolorosa moderada, com maior movimentação de cabeça e membros, debatendo-se para resistir ao procedimento de diagnóstico da sensibilidade dolorosa.

O miorrelaxamento foi considerado excelente quando da perda total do tônus muscular com ausência de tremores e/ou rigidez; bom quando se observou moderada manutenção do tônus muscular, com discreta presença de tremores e/ou rigidez, e ruim quando o animal apresentava estado de catalepsia.

A profundidade da anestesia foi considerada excelente quando o animal apresentava analgesia e miorrelaxamento excelentes, inconsciência e total imobilidade, possibilitando a realização de procedimentos médicos e cirúrgicos, e boa quando o animal apresentava boa analgesia e bom miorrelaxamento, e moderada reação à manipulação, com discreta

movimentação voluntária, possibilitando a realização de procedimentos médicos sem o uso concomitante de meios físicos de contenção.

Se o animal apresentasse analgesia e miorrelaxamento ruins, resistindo à manipulação com movimentação voluntária e impossibilitando a realização de procedimentos médicos sem o uso concomitante de meios físicos de contenção, a profundidade da anestesia era considerada ruim. Com respeito à qualidade da contenção farmacológica, considerou-se excelente quando todos os parâmetros avaliados foram conceituados como excelentes e boa quando qualquer dos parâmetros era conceituado como bom, mesmo que os outros tivessem sido excelentes.

Caso qualquer parâmetro recebesse o conceito ruim, a qualidade da contenção farmacológica era considerada ruim.

Finalmente, com referência à recuperação dos animais, considerou-se como término da contenção farmacológica o momento em que o indivíduo recuperava a capacidade de reagir aos testes de sensibilidade dolorosa, iniciando o processo de despertar. Como duração da contenção farmacológica, foi considerado o tempo transcorrido entre a perda e a recuperação da capacidade de reação aos testes de sensibilidade dolorosa, após o que o animal era devolvido ao recinto de origem e observado até que recuperasse plenamente a capacidade deambulatoria.

Com base nessa observação, a qualidade da recuperação foi avaliada, recebendo a conceituação “excelente”, “boa” e “ruim”. Considerou-se como de excelente recuperação o animal que se mantinha calmo, repousando tranquilamente, desde o momento da recuperação da sensibilidade dolorosa até recobrar a capacidade de ambulação. O conceito bom foi atribuído à recuperação do animal que apresentava discreta excitação psicomotora, e o conceito ruim foi reservado aos animais que apresentaram graves “reações de despertar”, com presença de agitação, tremores, mioclonia e /ou convulsões.

3.3.2 Reações de despertar

Sob este título englobam-se diversos sinais clínicos exibidos durante a fase do despertar da anestesia induzida pelo cloridrato de cetamina, como salivação, comportamento de procura (KAYAMA & IWAMA, 1972; WRIGHT, 1982), hiperatividade motora, hiperreflexia e sensibilidade ao toque (WRIGHT, 1982). Pessoas relatam sensações psíquicas, tais como alterações do humor e imagem corporal, ilusões, delírio e sensação de flutuação (WHITE, WAY & TREVOR, 1982).

O isômero (-) cetamina é responsável pela maior frequência e duração desses fenômenos (REICH & SILVAY, 1989), e tais efeitos podem ser relacionados com a excitação do sistema límbico, pois sua estimulação elétrica produz os mesmos sinais (KAYAMA & IWAMA, 1972).

A interação do cloridrato de cetamina com receptores opiáceos sigma pode prover uma forma de explicação para as reações de despertar (REICH & SILVAY, 1989). Uma vez que tal interação causa excitação primária do sistema nervoso central, ansiedade, taquipnéia, taquicardia, delírio, midríase e disforia (HASKINS, 1992). O cloridrato de cetamina induz também depressão em núcleos de conexão auditiva (colículo inferior) e visual (núcleo geniculado medial). As reações psíquicas mencionadas seriam devidas às alterações na percepção e interpretação de estímulos visuais e auditivos. A perda das sensações cutâneas e músculo-esqueléticas levaria às sensações de flutuação no espaço (WHITE, WAY & TREVOR, 1982). Estes efeitos são minimizados com a combinação do cloridrato de cetamina a tranquilizantes fenotiazínicos (HARTSFIELD, 1992; PACHALY, 1992), cloridrato de xilazina (WRIGHT, 1982; WALLACH & BOEVER, 1983), e diazepam (STOSKOPF, 1979).

3.4 EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA

O tamanho corporal é a característica isolada mais importante de um organismo, influenciando o meio ambiente físico enfrentado, os prováveis predadores e fontes de alimento encontrados, e as respostas do organismo a tais circunstâncias. Caracteres fundamentais dos organismos, incluindo sua anatomia, dispêndio energético para manutenção, hábitos alimentares, forma de reprodução e meios de locomoção, variam com o tamanho corpóreo. As relações existentes entre esses caracteres e o tamanho corpóreo variam quantitativamente, havendo modificação nos parâmetros de um caractere orgânico em função

de mudanças no tamanho corporal. Essas relações tamanho-dependentes são frequentemente denominadas “alométricas” (McNAB, 1988). As relações alométricas são geralmente descritas como uma função exponencial da massa corpórea, uma vez que a conexão entre um caractere e seu tamanho geralmente não é linear, e porque um polinômio, que poderia ser empregado para descrever uma relação tão complexa, tornar-se-ia quase incompreensível (McNAB, 1988).

A base para o processo alométrico é a taxa metabólica basal, também denominada “tamanho metabólico” ou “custo energético mínimo”, uma interrelação fundamental que existe entre todos os organismos (MADER, 1991; SEDGWICK, 1993). A extrapolação alométrica entre espécies diferentes, ou interespecífica, permite, através do conhecimento das taxas metabólicas de dois diferentes vertebrados, extrapolar matematicamente para um deles, doses de medicamentos indicadas para o outro, para o qual já foram feitos estudos laboratoriais de experimentação farmacocinética e farmacodinâmica. Assim, o propósito do método alométrico é a extrapolação das doses de drogas entre animais de formas e/ou tamanhos díspares, possibilitando o uso de dados farmacológicos obtidos em um animal modelo (animal para o qual o fármaco foi desenvolvido), para a farmacoterapia em medicina veterinária (SEDGWICK & POKRAS, 1988).

3.4.1 Taxa metabólica basal

No início dos anos 1930, fisiologistas realizaram amplas investigações sobre o metabolismo basal de uma grande variedade de vertebrados, de camundongos a elefantes. Os pesquisadores impressionaram-se com a constatação de que, quando a massa de animais de um determinado grupo taxonômico era contraposta à taxa metabólica, o resultado era uma linha reta, ininterrupta, a “linha de Kleiber”. Ainda mais surpreendente era a observação de que, quando as linhas de vários táxons eram comparadas, elas formavam uma série quase paralela, tendo uma inclinação de aproximadamente 0,75, e diferiam apenas em suas intercepções (SEDGWICK & POKRAS, 1988).

O conhecimento atualmente disponível sobre o metabolismo de vertebrados é muito vasto e se baseia, em grande parte, nos trabalhos de Kleiber, realizados nas décadas de 1930 e 1940. O autor demonstrou que a relação entre a taxa metabólica e a massa corporal não é linear, e propôs o expoente de massa 0,75 para expressar o metabolismo basal com relação à

massa corporal, em comparações interespecíficas (FELDMAN & McMAHON, 1983; WITHERS, 1992). A taxa metabólica é uma das variáveis fisiológicas mais comumente medidas, existindo uma imensa quantidade de informações referentes às taxas metabólicas dos mais diversos animais, sob uma ampla variedade de condições. As medidas de taxa metabólica invariavelmente localizam-se numa faixa entre um valor mínimo, denominado taxa metabólica basal, e um valor superior, denominado taxa metabólica máxima (WITHERS, 1992). A taxa metabólica basal é o valor medido quando um animal endotérmico encontra-se quieto, inativo, não digerindo qualquer alimento, sem sofrer qualquer tipo de estresse e mantido sob temperatura ambiental ótima (WITHERS, 1992).

Os dados experimentais de Kleiber consistem tipicamente de uma variável fisiológica (η , a taxa metabólica) medida em diversos animais de diferentes espécies, acoplada às massas corporais dos animais (M). A taxa metabólica de animais não é diretamente proporcional à massa corporal, porém relaciona-se à massa através da equação exponencial $\eta = \alpha M^b$, onde α é o coeficiente de massa, ou interceptão, e b é o expoente de massa, ou inclinação para a relação logaritmicamente transformada (FELDMAN & McMAHON, 1983; WITHERS, 1992).

O método usual para estimar os parâmetros α e η é transformar a lei potencial em uma relação linear, tomando logaritmos em ambos os lados, através da equação $y = a + bx$, onde $y = \log \eta$, $a = \log \alpha$, e $x = \log M$. A expressão gráfica de y contra x deve então seguir uma linha reta, com inclinação b e interceptão a (FELDMAN & McMAHON, 1983). Os valores de a e b podem ser estimados graficamente, e a análise de regressão linear não apenas revela uma linha de quadrados mínimos e estima numericamente a inclinação e a interceptão, como também os desvios-padrão de estimativa, que indicam quão precisamente aqueles parâmetros são estimados pelos dados (FELDMAN & McMAHON, 1983). O valor de a varia para diferentes táxons, e em termos abrangentes os animais podem ser divididos em três amplas categorias de valores. Os animais unicelulares têm o a mais baixo, os ectotérmicos multicelulares têm a médio, e os endotérmicos multicelulares têm os maiores valores. Os valores de b geralmente ficam entre 0,7 e 0,8 (WITHERS, 1992). Kleiber empregou esta abordagem em seus estudos clássicos sobre o metabolismo basal, observando que a inclinação de regressão do expoente de massa b era próxima de 3/4, ou 0,75 (FELDMAN & McMAHON, 1983; WITHERS, 1992).

Segundo Schmidt-Nielsen (1996), a relação entre a taxa metabólica e a massa corporal e o valor de 0,75 para inclinação das linhas de regressão não é fácil de explicar. O autor menciona, entretanto, que seria quase impossível “projetar” mamíferos de massas corporais muito diferentes que pudessem acompanhar uma linha de regressão metabólica com inclinação 1,00, ou seja, com taxas metabólicas diretamente proporcionais à massa corporal. Kleiber *apud* Schmidt-Nielsen (1996), calculou que se um boi fosse projetado com a taxa metabólica específica de um camundongo, para que pudesse dissipar o calor na velocidade em que é produzido, sua temperatura corporal deveria estar bem acima do ponto de ebulição. Na situação inversa, se um camundongo tivesse a taxa metabólica específica de um boi, para que pudesse manter-se aquecido, deveria ter uma camada de pelagem de, no mínimo, 20 cm de espessura.

De acordo com Withers (1992), os resultados obtidos por Kleiber demonstraram que a taxa metabólica de mamíferos e aves de grande porte é consideravelmente menor que a esperada por proporcionalidade direta, e que a taxa metabólica de mamíferos e aves de pequeno porte é maior que a esperada pela mesma proporcionalidade. A diferença entre a taxa metabólica prevista por uma relação linear e a taxa metabólica real é imensa, quando se comparam, por exemplo, um camundongo e um elefante.

O expoente de massa 0,75 tem sido utilizado como um padrão para o cálculo da taxa metabólica basal de vertebrados, com diversos propósitos, tanto em pesquisa básica quanto aplicada (SEDGWICK, POKRAS & KAUFMAN, 1990; MADER, 1991; SEDGWICK, 1991; POKRAS, SEDGWICK & KAUFMAN, 1992; WITHERS, 1992; JOHNSON *et al.*, 1993; FOWLER, 1993; SEDGWICK, 1993; HARRISON, 1994; MARTIN & SEDGWICK, 1994; QUESENBERRY & HILLYER, 1994; SEDGWICK, 1994; JACOBSON, 1995; SCHMIDT-NIELSEN, 1996; DORRESTEIN, 1997; GAMBLE *et al.*, 1997; HEARD, 1997).

3.4.2 Alometria

A taxa metabólica basal é a base para a alometria, que é o estudo da maneira pela qual uma variável dependente, como a taxa metabólica, varia em relação a uma variável independente, como a massa corporal. Em outras palavras, é a representação matemática da consequência funcional da diferença de massa entre os animais, e serve para padronizar medidas diferentes, ou seja, colocar valores dentro do mesmo padrão numérico (WITHERS,

1992). O método de extrapolação alométrica envolve o estudo das relações de funções e sistemas orgânicos ao tamanho corporal (SEDGWICK & BORKOWSKI, 1996). Cálculos alométricos podem ser uma ferramenta muito útil quando se necessita determinar dados fisiológicos básicos de qualquer amniota, de qualquer tamanho (SEDGWICK, 1988; SEDGWICK, 1991), como frequência cardíaca em repouso, frequência respiratória e volume minuto (SEDGWICK, 1988; SEDGWICK, 1991), volume do espaço morto anatômico, consumo de O₂, volume sanguíneo, débito cardíaco e tamanho de órgãos como o coração (SEDGWICK, 1991).

A fórmula geral para o cálculo da taxa metabólica basal dos animais vertebrados, tanto domésticos quanto selvagens, segundo Sedgwick, Pokras & Kaufman (1990); Mader (1991); Sedgwick (1991); Pokras, Sedgwick & Kaufman (1992); Johnson *et al.* (1993); Fowler (1993); Sedgwick (1993); Harrison (1994); Martin & Sedgwick (1994); Quesenberry & Hillyer (1994); Sedgwick (1994); Jacobson (1995); Dorrestein (1997); Gamble *et al.* (1997) e Heard (1997), é expressa pela equação

$$\text{TMB} = \text{K} \cdot \text{M}^{0,75}$$

Nesta fórmula, **M** é a massa corporal e **K** é uma constante teórica de proporcionalidade, taxonomicamente dependente, baseada na temperatura corporal média, que equivale às quilocalorias utilizadas em um período de 24 horas por um espécime hipotético de 1,00 kg, em condições de metabolismo basal (MADER, 1991; QUESENBERRY & HILLYER, 1994; DORRESTEIN, 1997; GAMBLE *et al.*, 1997). A constante K foi definida por Hainsworth (1981), que propôs relações entre energia e massa para cinco grupos de vertebrados, com base em suas temperaturas corporais centrais. Caracterizou assim, cinco categorias energéticas para táxons animais cujas médias de temperatura corporal agrupam-se aproximadamente nas mesmas faixas. Tais grupos são aves passeriformes (K = 129), aves não passeriformes (K = 78), mamíferos placentários (K = 70), mamíferos marsupiais (K = 49) e répteis (K = 10).

3.4.3 Considerações fisiológicas sobre a biodisponibilidade de drogas

Animais menores, de determinado grupo taxonômico, concomitantemente com sua taxa metabólica mais alta, são diferentes dos maiores no que tange a particularidades biológicas, incluindo-se aí a velocidade de ocorrência de eventos fisiológicos. Comparativamente, animais menores têm um tempo médio de circulação sanguínea menor, e frequências cardíacas mais elevadas que animais maiores (SCHMIDT-NIELSEN, 1984). Têm maior área de superfície corporal e maior necessidade de oxigênio por unidade de massa corporal. Têm ainda maior densidade de capilares por unidade de determinado tecido, ou seja, têm maior área de superfície para difusão de substâncias, maior área de superfície de trocas gasosas respiratórias, taxa de filtração glomerular mais alta, maior densidade de hepatócitos e maior densidade intracelular de mitocôndrias e citocromos-C por unidade de massa corporal que um animal maior (SCHMIDT-NIELSEN, 1984; CALDER, 1984). Schmidt-Nielsen (1984) resumiu e simplificou esses fatos afirmando que "animais menores têm mais ferramentas metabólicas que animais maiores".

Assim, é evidente que os eventos fisiológicos relacionados a absorção, distribuição, ação e eliminação de drogas, no organismo de animais menores, são diferentes daqueles observados nos animais maiores. Segundo Kirkwood (1983), Sedwick & Pokras (1988), Mader (1991) e Pokras, Sedgwick & Kaufman (1992), animais menores tendem a ter necessidades mais altas, em relação a sua massa corporal, para drogas cuja dinâmica seja influenciada pela taxa metabólica, em função de suas taxas metabólicas mais altas. De acordo com Kirkwood (1983, 1984), Sedwick & Pokras (1988) e Mader (1991), animais menores tendem a ter absorção, distribuição e excreção mais rápidas que os maiores. Isto significa que para manter níveis séricos efetivos de uma determinada droga em animais menores, a dosagem (mg/kg) e a frequência de administração deverão ser maiores que em animais maiores, levando em consideração que todos os outros fatores que influenciam a farmacocinética são os mesmos.

Quando a dosagem de uma determinada droga é extrapolada alometricamente entre dois animais, morfológica e metabolicamente idênticos, mas sendo um pequeno e um grande, verifica-se um paradigma: relativamente ao seu peso, o animal menor recebe a maior dose, e o animal maior, a menor dose, para atingir a mesma concentração sérica da droga.

3.4.4 Alometria aplicada ao cálculo de protocolos posológicos para animais

Os veterinários que trabalham com animais selvagens defrontam-se com uma gama variadíssima de formas, tamanhos e taxas de metabolismo basal, em criaturas cujos pesos variam de poucos gramas a milhares de kilogramas. Tal variedade cria um sério problema clínico, uma vez que existe pouco conhecimento médico sobre a maioria dessas espécies (KIRKWOOD, 1983; SEDGWICK & POKRAS, 1988; SEDGWICK, 1993). Torna-se necessário, portanto, tentar extrapolar doses de drogas de um animal para outro (KIRKWOOD, 1983; SEDGWICK & POKRAS, 1988), porém mais que em qualquer outro campo da medicina veterinária, os tratamentos com drogas na medicina de animais selvagens apresentam um enorme potencial para serem mal calculados (SEDGWICK & POKRAS, 1988; JOHNSON *et al.*, 1993). Erros de cálculo, segundo os autores, podem resultar em subdosagens, e ineficiência terapêutica, ou em dosagens excessivas, e sérios riscos de toxicidade.

Tradicionalmente, médicos e médicos veterinários calculam as doses de drogas com base no peso ou massa corporal do paciente. Essa conduta é eficiente quando se comparam animais agrupados com base na similaridade entre suas massas e taxas metabólicas. Entretanto, quando existem grandes diferenças na massa e nas taxas metabólicas, como acontece quando se comparam animais com centenas de kg de diferença, ou ainda mais, quando pertencem a grupos diferentes em termos de constantes energéticas K, as doses empregadas podem variar tremendamente (SEDGWICK & POKRAS, 1988; JOHNSON *et al.*, 1993; SEDGWICK, 1993).

Em tais situações, definir um método racional de extrapolação de doses torna-se um enorme desafio (SEDGWICK & POKRAS, 1988; SEDGWICK, 1993). O ideal seria que para cada espécie e tamanho fosse possível monitorizar os regimes de tratamento dos fármacos utilizados por meio de análises de concentração sérica (SEDGWICK, 1993). Em função das numerosas dificuldades inerentes a esse tipo de monitorização, especialmente em situações de rotina clínica, a alternativa mais racional é o emprego da comparação alométrica.

O método permite calcular dosagens para indivíduos diferentes daqueles para os quais já se realizaram estudos farmacocinéticos, sendo as dosagens de drogas calculadas com base nas necessidades energéticas dos animais, ao invés da massa corporal (SEDGWICK, POKRAS & KAUFMAN, 1990; MADER, 1991; SEDGWICK, 1991; POKRAS, SEDGWICK & KAUFMAN, 1992; JOHNSON *et al.*, 1993; FOWLER, 1993; SEDGWICK, 1993; HARRISON, 1994; MARTIN & SEDGWICK, 1994; QUESENBERRY & HILLYER,

1994; SEDGWICK, 1994; TIMM, PICTON & TYLMAN, 1994; JACOBSON, 1995; PACHALY *et al.*, 1995; PACHALY & BRITO, 1995; PACHALY, BRITO & LACERDA, 1995a,b; PACHALY, BRITO & LANGE, 1995; PACHALY, BRITO & MANGINI, 1995; PACHALY, BRITO & SILVA, 1995; BRITO, PACHALY & KASECKER, 1995a,b,c; BRITO, PACHALY & LACERDA, 1995; SEDGWICK & BORKOWSKI, 1996; PACHALY & BRITO, 1996a,b; PACHALY *et al.*, 1996b,c; DORRESTEIN, 1997; GAMBLE *et al.*, 1997; HEARD, 1997 e PACHALY *et al.*, 1997).

Convencionalmente, as doses de drogas são calculadas e expressas como quantidade por unidade de peso corporal (mg/kg). O método de extrapolação alométrica, entretanto, calcula e expressa doses como quantidade por energia consumida por um determinado animal em situação de metabolismo basal (mg/kcal). Uma vez que absorção, distribuição e eliminação de todas as drogas ocorrem em função da taxa metabólica basal (SEDGWICK & POKRAS, 1988), uma dose em mg/kcal poderá ser usada para todos os tamanhos de animais de todas as espécies que absorvam, metabolizem e distribuam a droga da mesma maneira. A taxa metabólica basal pode, portanto, ser utilizada para calcular a dose de determinada droga para um determinado animal, com base na dose estabelecida para um outro, considerando e ajustando as diferenças metabólicas e taxonômicas entre os dois animais (GIBBONS, POKRAS & SEDGWICK, 1988; SEDGWICK & POKRAS, 1988; MADER, 1991).

O método de cálculo para a extrapolação de doses de drogas de um animal para outro, em regressão linear (mg/kcal), foi primeiramente proposto por SEDGWICK & POKRAS (1988). Suas indicações, com pequenas modificações ou adaptações, foram empregadas por GIBBONS, POKRAS & SEDGWICK (1988), SEDGWICK (1988a,b), SEDGWICK, POKRAS & KAUFMAN (1990), MADER (1991), SEDGWICK (1991), POKRAS, SEDGWICK & KAUFMAN (1992), JOHNSON *et al.* (1993), FOWLER (1993), SEDGWICK (1993), HARRISON (1994), MARTIN & SEDGWICK (1994), QUESENBERRY & HILLYER (1994), SEDGWICK (1994), JACOBSON (1995), DORRESTEIN (1997), GAMBLE *et al.* (1997) e HEARD (1997). A reunião de todos os dados compulsados na literatura, com base principalmente no trabalho de SEDGWICK & POKRAS (1988), permite resumir o método para os cálculos de extrapolação alométrica interespecífica da forma mencionada a seguir.

Inicialmente, define-se um “animal modelo”, animal de massa conhecida para o qual já existam dados científicos confiáveis sobre a droga a administrar. Tais dados devem

correlacionar as doses recomendadas com níveis terapêuticos séricos, no caso de, por exemplo, antimicrobianos, ou com respostas clínicas observáveis, no caso de anestésicos ou sedativos. Empregando a equação $TMB = K.M^{0,75}$, calcula-se a taxa metabólica basal do animal modelo. Divide-se então a dose total indicada para o animal modelo, em mg, pelo valor de sua TMB, obtendo-se a dose indicada para aquele animal, em mg/kcal, denominada Dose-TMB_{modelo}. A seguir, calcula-se a TMB do “animal alvo”, animal selvagem ou doméstico para o qual não existam dados sobre a posologia da droga, cuja dose será extrapolada. O valor da TMB do animal alvo é então multiplicado pela Dose-TMB_{modelo}, obtendo-se como resultado a dose total da droga, em mg, a ser administrada ao animal alvo. Havendo interesse em se conhecer a dose em função do peso do animal alvo, basta dividir aquele resultado pela massa corporal do mesmo.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, H.R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Editora Guanabara Koogan S.A., 8 ed., Rio de Janeiro, 1034 p., 2001.
- ANCRENAZ, M. **Use of atipamezole to reverse xylazine tranquilization in captive arabian oryx (*Oryx leucoryx*)**. Journal of wildlife diseases, Lawrence, v. 30, n. 4, p. 592-595, oct. 1994.
- ARNEMO, J.M.; MOE, R.O.; SOLI, N.E. **Imobilization of captive pine martens (*Martes martes*) with medetomidine-ketamine and reversal with atipamezole**. Journal of zoo and wildlife medicine, Lawrence, v. 25, n. 4, p. 548-554, dec. 1994.
- ARNEMO, J.M.; SOLI, N.E. **Chemical immobilization of free-ranging european hedgehogs (*Erinaceus europaeus*)**. Journal of zoo and wildlife medicine, Lawrence, v. 26, n. 2, p. 246-251, jun. 1995.
- BAILEY, T.A. et al. **Reversible anesthesia of the blue duiker (*Cephalophus monticola*) with medetomidine and ketamine**. Journal of zoo and wildlife medicine, Lawrence, v. 26, n. 2, p. 237-239, jun. 1995.
- BARROS, C.M.; STASI, L.C.D. **Farmacologia veterinária**. Barueri, SP: Manole, 580 p., 2012.
- BEISIEGEL, B.M. et al. **Avaliação do risco de extinção do cachorro-do-mato *Cerdocyon thous* (Linnaeus, 1766) no Brasil**. Biodiversidade Brasileira, 3(1), 138-145, 2013.
- BELANT, J.L. **Immobilization of fishers (*Martes pennanti*) with ketamine hydrochloride and xylazine hydrochloride**. Journal of wildlife diseases, Lawrence, v. 27, n. 2, p. 328-330, apr. 1991.
- BELANT, J.L. **Field immobilization of american martens (*Martes americana*) and shorttailed weasels (*Mustela erminea*)**. Journal of wildlife diseases, Lawrence, v. 28, n. 4, p. 662-665, oct. 1992.
- BELANT, J.L. **Immobilization of muskrats (*Ondatra zibethicus*) with ketamine and xylazine**. Journal of wildlife diseases, Lawrence, v. 32, n. 1, p. 152-155, jan. 1996.

BELTRÁN, J.F.; TEWES, M.E. **Immobilization of ocelots and bobcats with ketamine hydrochloride and xylazine hydrochloride.** Journal of wildlife diseases, Lawrence, v. 31, n. 1, p. 43-48, jan. 1995.

BÓ, R.F. et al. **Immobilization of coypus (*Myocastor coypus*) with ketamine hydrochloride and xylazine hydrochloride.** Journal of wildlife diseases, Lawrence, v. 30, n. 4, p. 596-598, oct. 1994.

BRITO, H.F.V.; PACHALY, J.R.; KASECKER, G.G. **Emprego da extrapolação alométrica interespecífica no cálculo da dose de cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, para a contenção de um elefante africano (*Loxodonta africana*).** In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, (1995, Curitiba). Resumos...Curitiba, 80 p., p. 12, 1995.

BRITO, H.F.V.; PACHALY, J.R., KASECKER, G.G. **Emprego do cloridrato de detomidina, em associação a cloridrato de ketamina e sulfato de atropina, para a contenção de um tigre (*Panthera tigris*), com base em extrapolação alométrica interespecífica.** In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, (1995, Curitiba). Resumos...Curitiba, 80 p., p. 13, 1995.

BRITO, H.F.V.; PACHALY, J.R., KASECKER, G.G. **Emprego do cloridrato de xilazina, em associação a sulfato de atropina, na contenção de um tigre (*Panthera tigris*), com base em extrapolação alométrica interespecífica.** In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, (1995, Curitiba). Resumos...Curitiba, 80 p., p. 14, 1995.

BRITO, H.F.V.; PACHALY, J.R.; LACERDA, O. **Emprego de cloridrato de detomidina em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropina, na contenção de uma puma (*Felis concolor*), com base em extrapolação alométrica.** In: I Jornada de Medicina de Animais Selvagens e de Pequenos Ruminantes do Cone Sul, (1995, Curitiba). Anais...Curitiba, 16 p., p. 2, 1995.

CALDER, W.A. **Size, function and life history.** Cambridge: Harvard University Press, 378 p., 1984.

CHRISMAN, C.L. **Limb paralysis**. In: AIELLO, S.E. (Ed.) The Merck veterinary manual. Philadelphia: National Publishing, 8. Ed, 2305 p., p. 943, 1998.

COSTA, R.C.; PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V. **Uso de um neuroléptico de ação prolongada (decanoato de haloperidol) no tratamento de dermatite psicogênica em gato doméstico**. In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, (1995, Curitiba). Resumos...Curitiba, 80 p., p. 22, 1995.

DORRESTEIN, G.M. **Metabolism, pharmacology and therapy**. In: ALTMAN, R.B. et al. Avian medicine and surgery. Philadelphia: W.B.Saunders, 1070 p., p. 661-670, 1997.

FERRERAS, P. et al. **Immobilization of the endangered iberian lynx with xylazine and ketamine hydrochloride**. Journal of wildlife diseases, Lawrence, v. 30, n. 1, p. 65-68, jan. 1994.

FLÔRES, F. N. et al. **Azaperone e sua associação com xilazina ou dexmedetomidina em suínos**. Ciência Rural, Santa Maria, v. 39, n. 4, jul, p. 1101-1107, 2009.

<https://doi.org/10.1590/S0103-84782009000400022>

FOWLER, M.E. **Restraint**. In:____. **Zoo & wild animal medicine**. Philadelphia, W.B.Saunders, 2 ed., 1127 p., p. 38-50, 1986.

FOWLER, M.E. **Tópicos em medicina de animais selvagens**. In: Apostila...Curso de Pós Graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 227p., 1993.

FREITAS, M.A.; SILVA, T.F.S. **A fauna da Mata da CHESF em Salvador**. In: SILVA, C.S. A fauna e flora da Mata da Chesf. Salvador, CHESF, 51 p., 2005.

FREITAS, M.A.; SILVA, T.F.S. **Mamíferos na Bahia: espécies continentais – Guia Ilustrado**. Pelotas: USEB, 2005.

GABOR, T.M.; HELLGREN, E.C.; SILVY, N.J. **Immobilization of collared peccaries (*Tayassu tajacu*) and feral hogs (*Sus scrofa*) with telazol and xylazine**. Journal of wildlife diseases, Lawrence, v. 33, n. 1, p. 161-164, jan. 1997.

GAMBLE, K.C. et al. **Pharmacokinetics of a single enrofloxacin dose in scimitar-horned oryx (*Oryx dammah*)**. Journal of zoo and wildlife medicine, v. 28, n. 1, p. 36-42, mar. 1997.

GARNER, D.L.; ADDISON, E.M. **Postpartum immobilization of adult female moose using xylazine, ketamine and yohimbine hydrochloride**. Journal of wildlife diseases, v. 30, n. 1, p. 123-125, jan. 1994.

<https://doi.org/10.7589/0090-3558-30.1.123>

GIBBONS, G.; POKRAS, M.; SEDGWICK, C. **Allometric scaling in veterinary medicine**. Australian veterinary practitioner, Bondi, v. 18, n. 4, p. 160-164, dec. 1988.

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

<https://doi.org/10.1002/9780470376478.ch1>

HAISWORTH, F.R. **Animal physiology adaptations in function**. Reading: Addison-Wesley, p. 160-163, 1981.

HAIGH, J.C.; GATES, C.C. **Capture of wood bison (*Bison bison athabasca*) using carfentanil-based mixtures**. Journal of wildlife diseases, Lawrence, v. 31, n. 1, p. 37-42, jan. 1995.

HARRISON, G.J. **Determination of metabolic scaling**. In: RITCHIE, B.W.; HARRISON, G.J.; HARRISON, L.R. **Avian medicine: Principles and application**. Lake Worth: Wingers, 1384 p., p. 1351, 1994.

HARTSFIELD, S.M. **Advantages and guidelines for using ketamine for induction of anesthesia**. The veterinary clinics of north america/Small animal practice, Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 266-267, mar. 1992.

HASKINS, S.C. **Injectable anesthetics**. The veterinary clinics of north america/Small animal practice, Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 245-260, mar. 1992.

HEARD, D.J.; BEALE, C.; OWENS, J. **Ketamine and ketamine: xylazine ED50 for short term immobilization of the island flying fox (*Pteropus hypomelanus*)**. Journal of zoo and wildlife medicine, Lawrence, v. 27, n. 1, p. 44-48, mar. 1996.

HEARD, D.J. **Anesthesia and Analgesia**. In: ALTMAN, R.B. et al. Avian medicine and surgery. Philadelphia: W.B.Saunders, 1070 p., p. 807-827, 1997.

HOLZ, P.; HOLZ, R.M.; BARNETT, J.E.F. **Effects of atropine on medetomidine/ketamine immobilization in the gray wolf (*Canis lupus*)**. Journal of zoo and wildlife medicine, Lawrence, v. 25, n. 2, p. 209-213, jun. 1994.

JACOBSON, E.R. **Use of antimicrobial therapy in reptiles**. In: Antimicrobial therapy in caged birds and exotic pets – An international symposium at the North American Veterinary Conference, (Orlando, 1995). Proceedings... Orlando, 48 p., p. 28-37, 1995.

JALANKA, H.H. **New alpha-adrenoceptor agonist and antagonists**. In: FOWLER, M.E. Zoo & wild animal medicine – Current therapy. Philadelphia: W.B.Saunders, 3. ed., 617 p., p. 477-481, 1993.

JOHNSON, J.H. et al. **Gentamicin toxicosis in a north American cougar**. Journal of the American veterinary medical association, Schaumburg, v. 203, n. 6, p. 854-856, sept. 1993.

JONES, R.S. **A review of tranquilization on sedation in large animals**. Vet. Rec., London, v. 90, n. 22, p. 613-617, 1972.

JORGENSEN, J.T.; SAMSON, J.; FESTA-BIANCHET, M. **Capturing and tagging free ranging bighorn sheep**. Journal of wildlife diseases, Lawrence, v. 27, n. 4, p. 733-734, 1991.

KAYAMA, Y.; IWAMA, K. **The EEG, evoked potentials and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats**. Anesthesiology, Philadelphia, v. 36, n. 4, p. 316-328, 1972.

<https://doi.org/10.1097/00000542-197204000-00004>

KIRKWOOD, J.K. **Influence of body size in animals on health and disease**. The veterinary record, London, v. 113, n. 13, p. 287-290, sept. 1983.

KIRKWOOD, J.K. **Dosing exotic species**. The veterinary record, London, v. 114, n. 18, p. 486-476, may, 1984.

KLIDE, A.M. **Precautions when using alpha-2 agonists as anesthetics or anesthetic adjuvants**. Veterinary clinics of north America: Small animal practice, Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 294-295, mar. 1992.

KOCK, M.D. **On the use of xylazine for field immobilization of bighorn sheep.** Journal of wildlife diseases, Lawrence, v. 27, n. 4, p. 731-732, oct. 1991.

KOCK, M.D. et al. **Chemical immobilization of free ranging white rhinoceros (*Ceratotherium simum simum*) in Hwange and Matobo national parks, Zimbabwe, using combinations of etorphine (M99), fentanyl, xylazine and detomidine.** Journal of zoo & wildlife medicine, Lawrence, v. 26, n. 2, p. 207-219, jun. 1995.

LEMKE, K.A. **Anticolinérgicos e sedativos.** In: TRANQUILI, W.J.; THURMON, J.C., GRIMM, K.A. Lumb & Jones: anestesiologia e analgesia veterinária. São Paulo: Roca, p. 335-384, 2013.

MacDONALD, D.W. & COURTENAY, O. **Enduring social relationships in a population of crab-eating zorros, *Cerdocyon thous*, in Amazonian Brazil (Carnivora, Canidae).** Journal of Zoology, London, 239: 329-355, 1996.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-7998.1996.tb05454.x>

MADER, D.R. **Metabolic scaling of antibiotic dosages.** In: FRYE, F.L. Reptile care – An atlas of diseases and treatments. Neptune City: T.F.H. Publications, v. 2, 637 p., p. 632-633, 1991.

MARTIN, J.C.; SEDGWICK, C.J. **A review on allometric scaling with considerations for its application to reptile therapeutics.** In: American association of zoo veterinarians annual conference, (1994, Pittsburgh). Proceedings... Pittsburgh, 420 p., p. 62-65, 1994.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária – Farmacologia e técnicas.** Rio de Janeiro: Guanabara, 235 p., 1988.

MATTHEWS, N.S.; PETRINI, K.R.; WOLFF, P.L. **Anesthesia of Przewalski's horses (*Equus przewalskii przewalskii*) with medetomidine/ketamine and antagonism with atipamezole.** Journal of zoo and wildlife medicine, Lawrence, v. 26, n. 2, p. 231-236, jun. 1995.

McNAB, B.K. **Complications inherent in scaling the basal rate of metabolism in mammals.** The quarterly review of biology, Chicago, v. 63, n. 1, p. 25-54, mar. 1988.

MENTABERRE, G. et al. **Use of haloperidol and azaperone for stress control in roe deer (*Capreolus capreolus*) captured by means of drive-nets.** Research in Veterinary Science, v. 88, p. 531-535, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2009.11.001>

MIRANDA, J.M.D. et al. **Guia ilustrado: Mamíferos da Serra de São Luiz do Purunã.** USEB, Pelotas, 2009.

MUIR, W.W.; HUBBEL, J.A.E. **Handbook of veterinary anesthesia.** St. Louis: Mosby, 2 ed., 510 p., 1995.

MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. **Manual de anestesia veterinária.** Porto Alegre: Artmed, 3 ed., 432 p., 2001.

NICHOLLS, P.K. et al. **Anesthesia of the grey duiker (*Sylvicapra grimmia*) using a combination of ketamine and xylazine, with reversal by atipamezole.** Journal of zoo and wildlife medicine, Lawrence, v. 27, n. 1, p. 49-53, 1996.

OLIVIER Jr, J.E.; LORENZ, M.D. **Handbook of veterinary neurology.** Philadelphia: W.A.Saunders, 2 ed., 415 p., 1993.

OSOFSKY, S.A.; McNUTT, J.W.; HIRSCH, K.J. **Immobilization of free ranging African wild dogs (*Lycaon pictus*) using a ketamine/xylazine/atropine combination.** Journal of zoo and wildlife medicine, Lawrence, v. 27, n. 4, p. 528-532, dec. 1996.

PACHALY, J.R. **Estudo da utilização da associação cloridrato de cetamina, maleate de acetilpromazina e sulfato de atropina na contenção de *Agouti paca* [(Linnaeus, 1766) Rodentia: Mammalia].** Tese (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1992.

PACHALY, J.R. **Efeitos farmacológicos do cloridrato de cetamina em medicina veterinária.** Revista do Setor de Ciências Agrárias, Curitiba, v. 13, n. 1-2, p. 151-156, 1994.

PACHALY, J.R. **Principais drogas empregadas na contenção química de animais selvagens.** Informativo da Associação Brasileira de Veterinários de Animais Selvagens, v. 3, n. 13, p. 1-3, mai. 1995.

PACHALY, J.R. **Abordagem racional do problema da fuga de grandes carnívoros e primatas em zoológicos e circos.** A Hora Veterinária, Porto Alegre, v. 17, n. 98, p. 5-8, jul-ago. 1997.

PACHALY, J.R. **Contenção da cutia, *Dasyprocta azarae* (Rodentia: Mammalia), pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina – Definição de protocolos posológicos individuais com base em extrapolação alométrica interespecífica.** Tese (Doutorado em Zoologia) – Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1998.

PACHALY, J.R. **Principais drogas empregadas na contenção química de animais selvagens.** Arquivos de ciências veterinárias e zoologia da UNIPAR, Umuarama, v. 3, n. 1, p. 87-94, 2000.

PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V. **Emprego de cloridrato de detomidina, em associação a cloridrato de ketamina e sulfato de atropina, na contenção de cutias (*Dasyprocta azarae*), com base em extrapolação alométrica.** In: I Jornada de Medicina de Animais Selvagens e de Pequenos Ruminantes do Cone Sul. Anais... Curitiba, 16 p., p. 1, 1995.

PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V. **Emprego da extrapolação alométrica na definição de protocolos anestesiológicos individuais para animais selvagens.** In: XV Congresso Panamericano de Ciências Veterinárias. Abstracts... Campo Grande, 458 p., p. 75, 1996.

PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V. **Emprego de cloridrato de detomidina, em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropina, na contenção de urso marrom (*Ursus arctos*), com base em extrapolação alométrica.** Informativo da Associação Brasileira de Veterinários de Animais Selvagens, Ano 4, v. 4, n. 17, mar. 1996.

PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V. **Emprego da extrapolação alométrica na definição de protocolos anestesiológicos individuais para animais selvagens.** In: XV Congresso Panamericano de Ciências Veterinárias. Abstracts... Campo Grande, 458 p., p. 75, 1996.

PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V.; LACERDA, O. **Emprego de cloridrato de xilazina, em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropine na contenção de um leão (*Panthera leo*), com base em extrapolação alométrica.** In: I Jornada de Medicina de Animais Selvagens e de Pequenos Ruminantes do Cone Sul. Anais... Curitiba, 16 p., p. 1, 1995.

PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V.; LACERDA, O. **Emprego de cloridrato de detomidina em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropine, na contenção de duas onças (*Panthera onca*), com base em extrapolação alométrica.** In: I Jornada de Medicina de Animais Selvagens e de Pequenos Ruminantes do Cone Sul. Anais... Curitiba, 16 p., p. 2, 1995.

PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V.; LANGE, R.R. **Emprego de cloridrato de detomidina, em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropine, na anestesia cirúrgica de um cervo sambar (*Cervus unicolor*), com base em extrapolação alométrica interespecífica.** In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná. Resumos... Curitiba, 80p., p. 50, 1995.

PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V.; MANGINI, P.R. **Emprego de cloridrato de detomidina em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropina, na contenção de duas leas (*Panthera leo*), com base em extrapolação alométrica.** In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná. Resumos... Curitiba, 80 p., p. 51, 1995.

PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V.; SILVA, A.S.P.F. **Emprego da extrapolação alométrica interespecífica no cálculo de doses de cloridrato de detomidina, cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropine, para contenção de duas onças (*Panthera onca*).** In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná. Resumos... Curitiba, 80 p., p. 52, 1995.

PACHALY, J.R. et al. **Emprego de cloridrato de detomidina em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropine, na anestesia de um gnu (*Connochaetes gnou*).** In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná. Resumos... Curitiba, 80 p., p. 56, 1995.

PACHALY, J.R. et al. **Emprego de decanoato de haloperidol na modulação comportamental de um grupo de cervos nobres (*Cervus elaphus*).** In: XV Congresso Panamericano de Ciências Veterinárias. Abstracts... Campo Grande, 458 p., p. 75, 1996.

PACHALY, J.R. et al. **Emprego de decanoato de haloperidol na modulação comportamental de um casal de onças (*Panthera onca*)**. In: XV Congresso Panamericano de Ciências Veterinárias. Abstracts... Campo Grande, 458 p., p. 75, 1996.

PACHALY, J.R. et al. **Anestesia em leão (*Panthera leo*) pela associação de cloridrato de xilazina, sulfato de atropine, cloridrato de tiletamina e zolazepam em três ocasiões diferentes – Protocolo posológico calculado por meio de extrapolação alométrica interespecífica**. In: XIX Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais. Anais... Curitiba, 57 p., p. 21, 1997.

PACHALY, J.R. et al. **Emprego de cloridrato de tiletamina e zolazepam, em associação a cloridrato de romifidina e sulfato de atropina, na anestesia de um cavalo doméstico (*Equus caballus*), com base em cálculos de extrapolação alométrica interespecífica**. Archives of Veterinary Science, Curitiba, v. 1, n. 1, p. 38, 1996.

PLUMB, D.C. **Veterinary drug handbook – Computer edition**. White Bear Lake: PharmaVet Publishing/Veterinary Software Publishing, 1991.

PORTIER, D.B.; SLUSSER, C.A. **Azaperone: a review of a new neuroleptic agent for swine**. Vet. Med., v. 80, n. 1, p. 88-92, 1985.

POKRAS, M.A.; SEDWICK, C.J.; KAUFMAN, G.E. **Therapeutics**. In: BEYNON, P.H. Manual of reptiles. Gloucestershire: British Small Animal Veterinary Association, 228 p., p. 194-209, 1992.

QUESENBERRY, K.E.; HILLYER, E.V. **Supportive care and emergency therapy**. In: RITCHIE, B.W.; HARRISON, G.J.; HARRISON, L.R. Avian medicine: Principles and application. Lake Worth: Wingers, 1384 p., p. 382-416, 1994.

REICH, D.L.; SILVAY, G. **Ketamine: An update on the first twenty-five years of clinical experience**. Canadian journal of anaesthesia, Toronto, v. 36, n. 2, p. 186-197, mar. 1989.

REIS, N.R. et al. **Mamífero do Brasil**. Imprensa da UEL, Londrina, 437 p., 2006.

SCHIMIDT-NIELSEN, K. **Scaling: Why is animal size so important?** Cambridge: Cambridge University Press, p. 90-98, 1984.

<https://doi.org/10.1017/CBO9781139167826.009>

SCHIMIDT-NIELSEN, K. **Fisiologia animal: Adaptação e meio ambiente**. São Paulo: Santos Editora, 600 p., 1996.

SEDGWICK, C.J. **Anesthetic and chemical restraint techniques for zoo animal and wildlife**. In: American animal hospitals association's 55th annual meeting. Proceedings... p. 162-166, 1988.

SEDGWICK, C.J. **Allometrically scaling the data base for vital sign assessment used in general anesthesia of zoological species**. In: American association of zoo veterinarians annual conference. Proceedings... Calgary, 396 p., p. 360-369, 1991.

SEDGWICK, C.J. **Allometric scaling and emergency care: The importance of body size**. In: FOWLER, M.E. Zoo & wild animal medicine. Philadelphia, 3 ed., Saunders, 617 p., p. 34-37, 1993.

SEDGWICK, C.J. **Grisefulvin toxicity in zoo cats**. Zoo vet news, Philadelphia, v. 10, n. 3, p. 11-12, sept. 1994.

SEDGWICK, C.J.; BORKOWSKIB, R. **Allometric scaling: extrapolating treatment regimens for reptiles**. In: MADER, D.R. Reptile Medicine & Surgery, Philadelphia: W.B.Saunders, 512 p., p. 235-240, 1996.

SEDGWICK, C.J.; POKRASP, M.A. **Extrapolating rational drug doses and treatment periods by allometric scaling**. In: American animal hospitals association's 55th annual meeting. Proceedings... p. 156-161, 1988.

SEDGWICK, C.J.; POKRAS, M.A.; KAUFMAN, G. **Metabolic scaling: Using estimated energy costs to extrapolate drug doses between different species and different individuals of diverse body sizes**. In: American association of zoo veterinarians annual conference. Proceedings... South Padre Island, 338 p., p. 249-254, 1990.

SIGRIST, T. **Mamíferos do Brasil: Uma visão artística**. Vinhedo, SP: Avisbrasilis Editora, 1 ed., 448 p., 2012.

SLEEMAN, J.; STEVENS, R.; RAMSAY, E. **Field immobilization of Muskrats (*Ondatra zibethicus*) for minor surgical procedures.** Journal of wildlife diseases, Lawrence, v. 33, n. 1, p. 165-168, jan. 1997.

SOMA, L.R. **Textbook of veterinary anesthesia.** Baltimore: Williams & Wilkins, 621 p., 1971.

SPINOSA, H. S et al. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária.** 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 824p.

STTOSKOPF, M.K. **Anesthesia of zoo rodents.** In: American Association of Zoo Veterinarians Annual Conference. Proceedings... Philadelphia, p. 68-69, 1979.

SWEITZER, R.A. et al. **Immobilization and physiological parameters associated with chemical restraint of wild pigs with telazol and xylazine hydrochloride.** Journal of wildlife diseases, Lawrence, v. 33, n. 2, p. 198-205, apr. 1997.

TIMM, K.L.; PICTON, J.S.; TYLMAN, B. **Surface area to volume relationships of snakes support the use of allometric scaling for calculating dosages of pharmaceuticals.** Laboratory animal science, Cordova, v. 44, n. 1, p. 60-62, feb. 1994.

TRANQUILI, W.; BENSON, G.J. **Advantages and guidelines for using alpha-2 agonists as anesthetic adjuvants.** Veterinary clinics of north America/Small animal practice, Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 289-293, mar. 1992.

TRANQUILI, W.; THURMON, J.C. **Alpha adrenoceptor pharmacology.** Journal of the American veterinary medical association, Schaumburg, v. 184, n. 11, p. 1440-1402, jun. 1984.

TRAVAINI, A. et al. **Xylazine hydrochloride-ketamine hydrochloride immobilization of free living red foxes (*Vulpes vulpes*) in Spain.** Journal of wildlife diseases, Lawrence, v. 28, n. 3, p. 507-509, jul. 1992.

WALLACH, J.D.; BOEVER, W.J. **Rodents and Lagomorphs.** In: ____ Diseases of exotic animal – Medical and surgical management, Philadelphia: W.B.Saunders, 1159 p., p. 135-147, 1983.

WHITE, W.J.; FIELD, K.J. **Anesthesia and surgery of laboratory animals**. The veterinary clinics of north America/Small animal practice, Philadelphia, v. 17, n. 5, p. 989-998, sept. 1987.

WHITE, P.F.; WAY, W.L.; TREVOR, A.J. **Ketamine – Its pharmacology and therapeutic uses**. Anesthesiology, Philadelphia, v. 56, n. 2, p. 119-136, feb. 1982.

<https://doi.org/10.1097/00000542-198202000-00007>

WIESNER, H. **Chemical immobilization of Wild Equids**. In: FOWLER, M.E. Zoo & wild animal medicine – Current therapy, Philadelphia: W.B.Saunders, 3 ed., 617 p., p. 475-476, 1993.

WILDLIFE AND NATURE TRAVEL. Disponível em :
[https://wantexpeditions.com/pic/trip00093/Piuval%20Lodge/Crab-eating%20Fox%20\(Cerdocyon%20thous\)%20at%20Piuval%20Lodge%20in%20the%20Pantanal%20in%20Brazil%20in%202012%20March%20-%202006.jpg](https://wantexpeditions.com/pic/trip00093/Piuval%20Lodge/Crab-eating%20Fox%20(Cerdocyon%20thous)%20at%20Piuval%20Lodge%20in%20the%20Pantanal%20in%20Brazil%20in%202012%20March%20-%202006.jpg). Acesso em: 26 ago 2017.

WITHERS, P.C. **Animal energetics**. In: ____ Comparative animal physiology. Fort Worth: Saunders College Publishing, 670 p., p. 82-121, 1992.

WIXSON, S.K. et al. **A comparison of pentobarbital, fentanyl-droperidol, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam anesthesia in adult male rats**. Laboratory animal science, Cordova, v. 37, n. 6, p. 726-730, dec. 1987.

WRIGHT, M. **Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine**. Journal of the American veterinary medical association, Schaumburg, v. 180, n.12, p. 1462-1471, jun. 1982.

CAPÍTULO 2 – EMPREGO DO CLORIDRATO DE XILAZINA E AZAPERONE, EM ASSOCIAÇÃO A CLORIDRATO DE TILETAMINA, ZOLAZEPAM, DEXTROCETAMINA, CETAMINA RACÊMICA, DIAZEPAM E SULFATO DE ATROPINA, NA CONTENÇÃO DE CACHORRO-DO-MATO (*Cerdocyon thous* LINNAEUS, 1758), COM BASE EM EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA

Emprego do Cloridrato de Xilazina e Azaperone, em associação a Cloridrato de Tiletamina, Zolazepam, Dextroacetamina, Cetamina Racêmica, Diazepam e Sulfato de Atropina, na contenção de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous* Linnaeus, 1758), com base em extrapolação alométrica interespecífica

Use of Xylazine Hydrochloride and Azaperone, in combination with Tiletamine Hydrochloride, Zolazepam, Dextroketamine, Racemic Ketamine, Diazepam and Atropine Sulfate, in the containment of Crab-eating Fox (*Cerdocyon thous* Linnaeus, 1758), based on interspecific allometric extrapolation

Marcos Vinicius de Souza¹, André Luiz Quagliatto Santos²

¹ Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia (UFU): Laboratório de Ensino e Pesquisa em Animais Silvestres. Rua Piauí, Bloco 4S, Bairro Jardim Umuarama, 38400-902, Uberlândia, MG, Brasil.

² Prof. Dr. Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia (UFU): Laboratório de Ensino e Pesquisa em Animais Silvestres. Rua Piauí, Bloco 4S, Bairro Jardim Umuarama, 38400-902, Uberlândia, MG, Brasil.

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a contenção farmacológica de dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) de cativeiro, com diferentes protocolos, com doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica. Foram utilizados nove machos e uma fêmea de *C. thous* adultos, com peso médio de $5,85 \pm 0,83$ kg, que foram submetidos a três diferentes protocolos de associação farmacológica: Protocolo 1 (P1) – tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone; P2 – dextroacetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone; P3 – cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone. O tempo médio de latência foi de $4,7 \pm 2,26$ minutos, $11 \pm 9,96$ minutos e $6 \pm 4,66$ minutos, com recuperação total ocorrendo aos $100,9 \pm 35,49$, $104,8 \pm 26,81$ e $111 \pm 33,62$ minutos para os protocolos 1, 2 e 3, respectivamente. A frequência cardíaca e a saturação

parcial de oxigênio se mantiveram constantes durante toda a avaliação, enquanto a frequência respiratória caiu significativamente quando usado os Protocolos 2 e 3, a temperatura também reduziu significativamente com o P3.

Os protocolos propostos mostraram-se eficazes e seguros para a contenção farmacológica em 100% (P2 e P3) e 90% (P1) dos exemplares de *Cerdocyon thous* de cativeiro e são indicados para transporte, marcação, exame físico, colheita de amostras de sangue e medula óssea, avaliação odontológica e outros procedimentos pouco invasivos de curta ou média duração. O P1 foi considerado o melhor entre os demais por apresentar ausência de resposta ao estímulo nociceptivo em 90% dos animais, relaxamento muscular “excelente” em 100% dos animais e contenção farmacológica com escore excelente em 100% dos animais.

PALAVRAS-CHAVE: Anestesia, alometria, animais selvagens, neurolépticos, agonistas α_2 -adrenérgicos.

ABSTRACT

This paper reports the chemical restraint of ten adult captive crab-eating-foxes (*Cerdocyon thous*), being nine males and one female, weighing 5.85 ± 0.83 kg, with three different protocols of drug association, in doses calculated by interspecific allometric scaling: Protocol 1 – tiletamine, zolazepam, xylazine, atropine and azaperone; Protocol 2 – dextroketaamine, diazepam, xylazine, atropine and azaperone; Protocol 3 – racemic ketamine, diazepam, xylazine, atropine and azaperone. The mean latency time was 4.7 ± 2.26 minutes, 11 ± 9.96 minutes and 6 ± 4.66 minutes, with total recovery occurring at 100.9 ± 35.49 , 104.8 ± 26.81 and 111 ± 33.62 minutes for protocols 1, 2 and 3, respectively. Heart rate and partial oxygen saturation remained constant throughout the assessment, while respiratory rate dropped significantly when using Protocol 2, and respiratory rate and temperature dropped significantly with Protocol 3. The proposed method and protocols were effective and safe for chemical restraint the 100% (Protocol 2 and Protocol 3) and 90% (Protocol 1) of captive *C. thous* that need to be submitted enabling transportation, marking, physical examination, blood and bone marrow sampling, dental evaluation and other non-invasive procedures of short to medium duration. Protocol 1 was considered the best among the others because it presented no response to the nociceptive stimulus in 90% of the animals, "excellent" muscle relaxation

in 100% of the animals and pharmacological restraint with excellent score in 100% of the animals.

KEYWORDS: anesthesia, allometry, wild animals, neuroleptics, α_2 -adrenergic agonists.

INTRODUÇÃO

Segundo FOWLER (1986), a contenção é o fator que mais limita a qualidade da medicina de animais selvagens. O cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous* Linnaeus, 1758) é o carnívoro neotropical com distribuição mais ampla, listado no Apêndice II da Convenção Sobre o Comércio Internacional de Espécies da Flora e Fauna Selvagens em Perigo de Extinção (CITES), cuja contenção, tanto em zoológicos quanto em vida livre, demanda cuidados especiais.

Na clínica e manejo de animais selvagens, defronta-se o profissional com grande número de espécies, distintas em tamanhos e metabolismo. Tal diversidade cria dificuldades para o clínico, que precisa extrapolar doses de fármacos de um animal para o outro (SEDGWICK & POKRAS, 1988; PACHALY & BRITO, 2000, 2001; PACHALY, 2006). A extrapolação alométrica é um método de comparação entre animais de diferentes massas, e mesmo de diferentes grupos taxonômicos, sendo indicada por Gibbons, Pokras & Sedgwick (1988); Mader (1991), Sedgwick (1993), Brito, Pachaly & Lacerda (1995); Pachaly & Brito (2000, 2001), Dorrestein (1997), Heard (1997), Pachaly (2000), Pachaly *et al.* (2001), Pachaly & Brito (2001), Pachaly (2004) e Pachaly (2006), como forma de otimizar o trabalho com animais selvagens, em termos de eficiência e segurança.

O objetivo prático mais evidente, em medicina veterinária, é a extrapolação das doses de fármacos entre animais de formas, tamanhos e massas diferentes. Essa prática possibilita o uso de dados farmacológicos obtidos em um animal-modelo, para o qual o fármaco foi desenvolvido e estudado, na farmacoterapia de um animal-alvo, que pode ser um paciente selvagem ou doméstico (PACHALY e BRITO, 2000, 2001; PACHALY, 2006).

Os agonistas de receptores adrenérgicos α_2 são empregados na medicina veterinária desde a década de 1960, quando foi desenvolvido o cloridrato de xilazina, e são normalmente associados a anestésicos do grupo das ciclohexilaminas (JALANKA, 1993), como cetamina e tiletamina, devido a sua ação miorrelaxante, sedativa e analgésica. Produtos comerciais que

associam a tiletamina, potente anestésico dissociativo, ao zolazepam, derivado benzodiazepínico com propriedades miorrelaxantes e anti-convulsivantes, são amplamente utilizados em medicina de animais selvagens (PACHALY, 2000). Com esta associação anestésica, são preservados os reflexos palpebrais, faríngeos e laríngeos.

O cloridrato de xilazina, quimicamente definido como cloridrato de 2(2,6-dimetilfenilamina)-4H-5,6-diidro-1,3-tiazina, foi sintetizado em 1962. Como outros fármacos da classe, a xilazina promove depressão respiratória, aumento da pressão intrapulmonar e aumento da resistência das vias respiratórias. Apesar de a literatura recomendar doses entre 1 a 2 mg/kg em pequenos animais, sugere-se o uso de doses menores (0,2 a 0,5 mg/kg) a fim de minimizar seu efeito depressor sobre a função cardiovascular. A êmese é comum após o uso de xilazina e decorre da redução do tônus do esfíncter gastroesofágico, além da ação direta sobre os quimiorreceptores na zona do gatilho, com possível participação de receptores opioides nesse efeito (BARROS & DI STASI, 2012).

Estudos em animais demonstraram que a S(+) cetamina tem aproximadamente quatro vezes mais afinidade para a área de ligação da fenciclidina no receptor NMDA do que a R(-) cetamina (PFENNINGER *et al.*, 2002; HEMELRIJCK, 1997). Em ratos e em camundongos a S(+) cetamina exibe 1,5 a 3 vezes maior potência hipnótica e três vezes maior potência analgésica do que o composto R(-), sendo duas vezes mais potente do que a mistura racêmica (RYDER *et al.*, 1978). Após anestesia com cetamina, os efeitos adversos clássicos (amnésia, alterações da memória recente, diminuição da habilidade de concentração, diminuição do estado de vigília, alteração do desempenho cognitivo, alucinações, pesadelos, náuseas e vômitos) foram observados com incidência semelhante após o uso de S(+) cetamina ou da mistura racêmica (WHITE, *et al.*, 1980). De fato, em ensaio clínico cruzado, aleatório e duplamente encoberto, utilizando voluntários saudáveis e pequenas doses equianalgésicas de cetamina e de seus isômeros, encontraram-se menos efeitos adversos com a S(+) cetamina, quando comparada com as formas R(-) e racêmica (PFENNINGER *et al.*, 2002). Durante anestesia, evidências convincentes a menor incidência de efeitos adversos com a S(+) cetamina não foram documentadas (KOHRS & DURIEUX, 1998).

O azaperone é um neuroléptico de curta ação do grupo das butirofenonas, que tem efeito tranquilizante, sedativo, antiemético, além de reduzir a atividade motora e promover pouca depressão do sistema respiratório, que geralmente são provocados por agentes anestésicos (PACHALY, 2000). O sulfato de atropina é um fármaco anticolinérgico cuja

vantagem em contenções farmacológicas é a redução das secreções do trato respiratório e das glândulas salivares, além de inibir os efeitos da estimulação vagal sobre os sistemas respiratório e cardiovascular. Adicionalmente, esse fármaco apresenta ação broncodilatadora, por relaxar a musculatura lisa bronquial e traqueal, sem produzir alterações importantes na pressão sanguínea (MASSONE, 1988).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia e segurança da contenção farmacológica de exemplares de *Cerdocyon thous* de cativeiro, com três protocolos de associação de fármacos: P1 – tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone; P2 – dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone; P3 – cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos, com peso entre 4,500 e 7,350 ($5,85 \pm 0,83$) kg, sendo nove machos e uma fêmea, pertencentes ao plantel do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Animais Silvestres (LAPAS) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. O presente estudo foi autorizado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Uberlândia – UFU (nº 129/15) e SISBIO nº 46767-1.

Para a contenção farmacológica utilizou-se a associação de tiletamina e zolazepam (Zoletil® 50, Virbac do Brasil Indústria e Comércio Ltda., Jurubatuba, SP, Brasil), cloridrato de xilazina (Anasedan Injetável, Ceva Santé Animale, Paulínia, SP, Brasil), sulfato de atropina (Atropina 1% Fragra®, Mairiporã, SO, Brasil), dextrocetamina (Ketamin S+®, Cristália, Itapira, SP, Brasil), cetamina racêmica (Dopalen®, Ceva Santé Animale, Paulínia, SP, Brasil), diazepam (Diazepam, União Química Farmacêutica Nacional S/A, Embu-Guaçu, SP, Brasil) e azaperone (Des-Vet®, Biofarm Química e Farmacêutica Ltda., Jaboticabal, SP, Brasil). Os fármacos foram agrupados em três diferentes protocolos e cada animal foi submetido a todos os protocolos em intervalos de 30 dias: P1 – tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone; P2 – dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone; P3 – cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone.

Para a reversão dos efeitos indesejáveis de bradicardia e bradpnéia utilizou-se a ioimbina (Ioimbina 1%, Drogavet Manipulação Veterinária Ltda, Curitiba, Paraná, Brasil) e o cloridrato de doxapram (Viviram-V®, Holliday-Scott S.A., Buenos Aires, Argentina) por via endovenosa, respectivamente. Como margem de segurança padronizada neste experimento e baseado nos valores normais de cães domésticos (*Canis lupus familiaris*) no que tange a frequência cardíaca (70 – 160 batimentos por minuto - bpm) e a frequência respiratória (10 – 40 movimentos por minuto - mpm), ficou instituído que o cachorro-do-mato que apresentasse a frequência cardíaca abaixo de 70 bpm e a frequência respiratória abaixo de 10 mpm receberiam de pronto os fármacos. No caso da ioimbina, foi utilizada como modelo a dose de 0,11 mg/kg (VIANA, 2007), recomendada para um cão de 10 kg. O cálculo do cloridrato de doxapram foi realizado com a dose de 1 mg/kg (VIANA, 2007), indicada para um cão de 10 kg (Quadro 1).

Quadro 1. Doses em mililitros dos fármacos Ioimbina 1% e Viviram-V® (cloridrato de doxapram), calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, indicadas para administração endovenosa na reversão dos efeitos indesejáveis de bradicardia e bradpnéia, respectivamente, de dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos, $5,85 \pm 0,83$ kg.

Fármacos	Antagonista de receptores adrenérgicos alfa2	Analéptico
PESO (kg)	Dose de Ioimbina 1% (mL)	Dose de Viviram-V® (mL)
0,50	0,001	0,005
1,00	0,002	0,009
1,50	0,003	0,012
2,00	0,003	0,015
2,50	0,004	0,018
3,00	0,005	0,020
3,50	0,005	0,023
4,00	0,006	0,025
4,50	0,006	0,028
5,00	0,007	0,030
5,50	0,007	0,032
6,00	0,008	0,034
6,50	0,008	0,036
7,00	0,008	0,038
7,50	0,009	0,040
8,00	0,009	0,042
8,50	0,010	0,044
9,00	0,010	0,046
9,50	0,011	0,048
10,00	0,011	0,05

Previamente ao início da experimentação as avaliações clínicas foram realizadas para constatar a higidez dos animais. Foram avaliados o apetite e o tipo de dieta, ingestão de água, fezes (características, consistência e odor), urina (coloração, aspecto e odor), postura e marcha. Todos estes parâmetros foram avaliados macroscopicamente. Posteriormente os animais foram capturados (contenção farmacológica) e realizou-se o exame físico.

Os cachorros-do-mato foram submetidos a jejum alimentar e hídrico de 12 horas. Para a determinação das doses a administrar aos animais, foram utilizados os últimos registros das massas corporais de cada animal. Após a indução da contenção farmacológica, os espécimes foram pesados e, quando necessário, a dose inicial foi complementada.

A partir da massa corporal, as doses foram estipuladas por meio de extrapolação alométrica interespecífica. A taxa metabólica basal (TMB) foi calculada pela multiplicação de uma constante de proporcionalidade (K), com valor de 70 para *Cerdocyon thous*, e a massa corporal (M), em quilogramas, elevada a 0,75 ($TMB = K \times M^{0,75}$) (PACHALY, 2006; FREITAS & CARREGARO, 2013).

No caso da tiletamina e do zolazepam, foi utilizada como modelo a dose de 5,0 mg/kg (VIANA, 2007), indicada para um cão de 10 kg, enquanto o cloridrato de xilazina foi calculado a partir da dose modelo de 1,1 mg/kg (VIANA, 2007), recomendada para um cão de 10 kg. O cálculo do sulfato de atropina foi realizado com a dose de 0,04 mg/kg (VIANA, 2007), indicada para um cão de 10 kg. No caso do azaperone foi utilizada a dose de 2,0 mg/kg (VIANA, 2007) indicada para um porco de 100 kg e para a dextrocetamina foi utilizada a dose de 10 mg/kg (CRISTÁLIA, 2015), indicada para um homem de 70 kg. A dose do diazepam foi determinada a partir da dose de 2,0 mg/kg (VIANA, 2007), indicada para um cão de 10 kg, e a da cetamina racêmica com a dose de 22 mg/kg (VIANA, 2007) indicada para um cão de 10 kg (Quadros 2 e 3).

Quadro 2. Doses em mL dos fármacos Zoletil/50® (tiletamina + zolazepam), Anasedan® (xilazina), Atropina 1%, Des-Vet® (azaperone), calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, indicadas para administração intramuscular na contenção farmacológica de dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos, $5,85 \pm 0,83$ kg.

Fármacos	ANESTD+B	AGORECADRA2	Anticolinérgico	Neuroléptico
PESO (kg)	Zoletil®	Xilazina	Atropina	Azaperone
0,50	0,03	0,01	0,01	0,09
1,00	0,05	0,01	0,01	0,16
1,50	0,07	0,01	0,01	0,21
2,00	0,09	0,02	0,01	0,27
2,50	0,11	0,02	0,02	0,31
3,00	0,12	0,02	0,02	0,36
3,50	0,14	0,02	0,02	0,40
4,00	0,15	0,03	0,03	0,45
4,50	0,17	0,03	0,03	0,49
5,00	0,18	0,03	0,03	0,53
5,50	0,19	0,03	0,03	0,57
6,00	0,21	0,04	0,03	0,61
6,50	0,22	0,04	0,04	0,64
7,00	0,23	0,04	0,04	0,68
7,50	0,24	0,04	0,04	0,72
8,00	0,25	0,04	0,04	0,75
8,50	0,27	0,05	0,04	0,79
9,00	0,28	0,05	0,05	0,82
9,50	0,29	0,05	0,05	0,86
10,00	0,30	0,05	0,05	0,89

ANESTD+B – anestésico dissociativo + benzodiazepínico; **AGORECADRA2** – agonista de receptores adrenérgicos alfa-2; **Zoletil®** - Dose de Zoletil® 166% (mL) (diluir em 1,5 mL); **Xilazina** – Dose de Xilazina 2% (mL); **Atropina** – Dose de Atropina 1,0% (mL); **Azaperone** – Dose de Azaperone 4% (mL).

Quadro 3. Doses em mL dos fármacos Ketamin S+®, Diazepam e Dopalen®, calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, indicadas para administração intramuscular na contenção farmacológica de dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos, pesando $5,85 \pm 0,83$ kg.

Fármacos	ANESTD	Benzodiazepinico	ANESTD
PESO (kg)	Dextrocetamina	Diazepam	Cetamina Râcemica
0,50	0,11	0,04	0,11
1,00	0,18	0,07	0,18
1,50	0,24	0,10	0,24
2,00	0,30	0,12	0,30
2,50	0,35	0,14	0,35
3,00	0,41	0,16	0,41
3,50	0,46	0,18	0,46
4,00	0,50	0,20	0,50
4,50	0,55	0,22	0,55
5,00	0,59	0,24	0,59
5,50	0,64	0,26	0,64
6,00	0,68	0,27	0,68
6,50	0,72	0,29	0,72
7,00	0,77	0,31	0,77
7,50	0,81	0,32	0,81
8,00	0,85	0,34	0,85
8,50	0,89	0,35	0,89
9,00	0,92	0,37	0,92
9,50	0,96	0,38	0,96
10,0	1,00	0,40	1,00

ANESTD – anestésico dissociativo; **Dextrocetamina** – Dose de Dextrocetamina 5% (mL); **Diazepam** – Dose de Diazepam 5mg/ml (mL); **Cetamina Racêmica** – Dose de Cetamina Racêmica 10% (mL).

Na diluição da tiletamina e do zolazepam, foi acrescentado ao frasco contendo 250 mg do composto liofilizado, 1,5 mL de água estéril, de forma que a concentração final foi de 166,6 mg/mL, proporcionando menores volumes.

Os cachorros-do-mato foram contidos fisicamente com o auxílio de um cambão. Após a definição das doses, os fármacos foram acondicionados em uma mesma seringa e administrados manualmente por via intramuscular profunda, no membro pélvico direito. Os animais foram observados até apresentarem ataxia, decúbito lateral e perda total de consciência, e então retirados de seus recintos e encaminhados para avaliação no ambulatório local.

Imediatamente após a administração dos fármacos o horário foi anotado e os procedimentos seguintes foram registrados em termo de minutos pós-injeção (MPI). Os registros tiveram início aos cinco minutos após a constatação da perda de consciência e da reação postural de endireitamento (RPE), sendo realizados a intervalos de 10 minutos até o início da recuperação de cada animal, momento em que o mesmo era acomodado em seu respectivo recinto, continuando a ser monitorizado até total recuperação.

Durante a contenção farmacológica, foram avaliados os parâmetros vitais de frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória (FR), em movimentos por minuto (mpm), temperatura retal (TR), em graus Celsius (°C), e saturação parcial de oxigênio (SpO₂) (Figura 1), por meio de um monitor multi-paramétrico (DigicareTMLifeWindowTMLite, Digicare Biomedical Technology, Inc., Boynton Beach, Flórida, Estados Unidos da América) (Figura 2).



Figura 1. Imagem fotográfica de um cachorro-do-mato adulto (*Cerdocyon thous*), contido farmacologicamente pela associação: P1 – tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone; P2 – dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone; P3 – cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, conectado a sensores de um monitor de multi-parâmetros para avaliação de parâmetros vitais (LAPAS/UFU, Uberlândia, Brasil).



Figura 2. Imagem fotográfica de um monitor de multi-parâmetros (Digicare TMLifeWindowTMLite, Digicare Biomedical Technology, Inc., Boynton Beach, Flórida, Estados Unidos da América), observando-se na tela as referências aos parâmetros de frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal e saturação parcial de oxigênio aferidos durante a contenção de um cachorro-do-mato adulto (*Cerdocyon thous*) pela associação: P1 – tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone; P2 – dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone; P3 – cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica. (LAPAS/UFU, Uberlândia, Brasil).

Adicionalmente, avaliou-se a nocicepção por meio da compressão da segunda falange de um dígito dos membros torácico e pélvico esquerdos, com pinça hemostática. A força de pressão aplicada era intensificada até a observação de reações por parte do animal, como movimentação dos membros e vocalização, ou até que se certificasse a presença da compressão do periósteo com o devido cuidado para não ocasionar nenhum tipo de lesão. A nocicepção foi considerada excelente na ausência de reações de sensibilidade, boa quando ocorresse reação dolorosa moderada com discreta resistência aos testes, e ruim quando a reação dolorosa fosse intensa e caracterizada por situações de evidente desconforto, como flexão total do membro, movimentação da cabeça e vocalização.

O miorelaxamento foi monitorizado pelo grau de rigidez extensora, pela resistência dos membros torácico e pélvico esquerdo à manipulação e pelo tônus muscular. O relaxamento era considerado excelente quando havia perda total do tônus muscular, com ausência de tremores e/ou rigidez, bom quando ocorreu moderada manutenção do tônus, e ruim quando o animal apresentou estado de catalepsia ou movimentação intensa.

Os estágios da contenção farmacológica foram determinados como latência, início do período hábil (IPH) e fim do período hábil (FPH), início de recuperação (IR) e recuperação total (RT), representados em minutos após a administração dos fármacos. A latência foi definida como o intervalo de tempo entre a injeção e a perda da RPE, ou seja, momento em que o animal assumia decúbito lateral e assim permanecia.

O início do período hábil foi delimitado pela constatação da presença de sedação profunda, com intenso relaxamento muscular e ausência de resposta ao estímulo tátil. Nesse estágio os animais foram transferidos para o ambulatório uma vez que permitiam a manipulação de forma segura pela equipe executora.

O FPH foi definido pela percepção do início de recuperação da rigidez muscular ou de reações conscientes, como movimentação do bulbo ocular, do pavilhão auricular ou da língua. Para determinação do IR, considerou-se o retorno da RPE, com o posicionamento dos exemplares em decúbito esternal. A RT foi considerada no momento em que os animais apresentaram deambulação normal, com capacidade de ficar em estação e caminhar.

Realizou-se a colheita de sangue em todos os animais a partir da punção da veia jugular direita, com a utilização de uma seringa de 3 mL e agulha 25 x 7 mm, e colheita de medula óssea em todos os animais por meio da inserção de uma agulha 40 x 12 mm acoplada

posteriormente a uma seringa de 5 mL no osso esterno, próximo ao processo xifoide. Durante o procedimento todos os animais foram mantidos em fluidoterapia com solução de cloreto de sódio a 0,9% num fluxo de 5,0 mL/kg/h. Adicionalmente, aplicou-se uma pomada oftálmica (Epítezan[®], Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda., São Paulo, SP, Brasil) para evitar o ressecamento da córnea dos espécimes e a mesma foi reaplicada conforme a necessidade.

A estatística foi realizada por meio do programa Biostat 5.3 (AYRES *et al.*, 2007). Para as avaliações dos parâmetros fisiológicos de frequências cardíaca e respiratória, temperatura corporal e saturação parcial de oxigênio, bem como para comparação dos estágios de contenção entre os protocolos, foi realizada Análise de Variância (ANOVA). Para determinar diferenças estatísticas significativas entre as médias de t0 e as demais aferições, aplicou-se o teste de Tukey com 5% de significância. Para todos os parâmetros fisiológicos avaliados, t0 foi determinado como a primeira avaliação realizada cinco minutos após o animal perder a RPE.

RESULTADOS

Em relação aos parâmetros vitais analisados, as médias obtidas com os três protocolos em diferentes intervalos de avaliação estão representadas na Figura 3. Não houve alteração significativa para os parâmetros fisiológicos de FC e SpO₂ em nenhuma das associações avaliadas. Ao empregar o P2, observou-se que a TR apresentou valores estatisticamente inferiores aos 60 MPI, comparado a t0. No P3, a FR apresentou redução significativa, ao se comparar os valores aos 30 e 40 MPI, em relação a t0, bem como a TR reduziu significativamente a partir dos 40 MPI, até a última avaliação.

Com o P1, todos os animais atingiram relaxamento muscular excelente aos cinco MPI, com duração média de $43,89 \pm 15,36$ minutos. Um único exemplar, apesar de ter mantido a resposta ao estímulo nociceptivo, não recuperou o tônus muscular basal durante 120 minutos de avaliação. Os demais exemplares apresentaram ausência de resposta ao estímulo nociceptivo com duração média de $33 \pm 26,37$ minutos e $33,5 \pm 27,39$ minutos, para os membros torácicos e pélvicos, respectivamente.

Na avaliação do P2, cinco animais atingiram grau de relaxamento muscular excelente, em até 10 MPI, com duração média de $24,5 \pm 10,08$ minutos. Dois animais não apresentaram nenhum relaxamento muscular e três outros apresentaram somente relaxamento bom, com

duração média de $23,33 \pm 2,88$ minutos. Somente quatro animais demonstraram ausência de resposta ao estímulo nociceptivo nos membros torácicos e pélvicos, com duração média de $10,5 \pm 16,74$ minutos e $17 \pm 23,47$ minutos, respectivamente.

O P3 promoveu relaxamento muscular excelente em sete exemplares, em até cinco MPI, com duração média de $27,22 \pm 13,01$ minutos. Dois animais apresentaram somente relaxamento muscular bom, com duração média de $20 \pm 21,21$ minutos. Um animal não apresentou nocicepção nem relaxamento muscular durante os 120 minutos de avaliação. Em relação ao estímulo nociceptivo, metade dos animais apresentou ausência de resposta nociceptiva, com duração média de $15 \pm 17,79$ minutos, para os membros torácicos, e $21,25 \pm 18,47$ minutos, para os membros pélvicos.

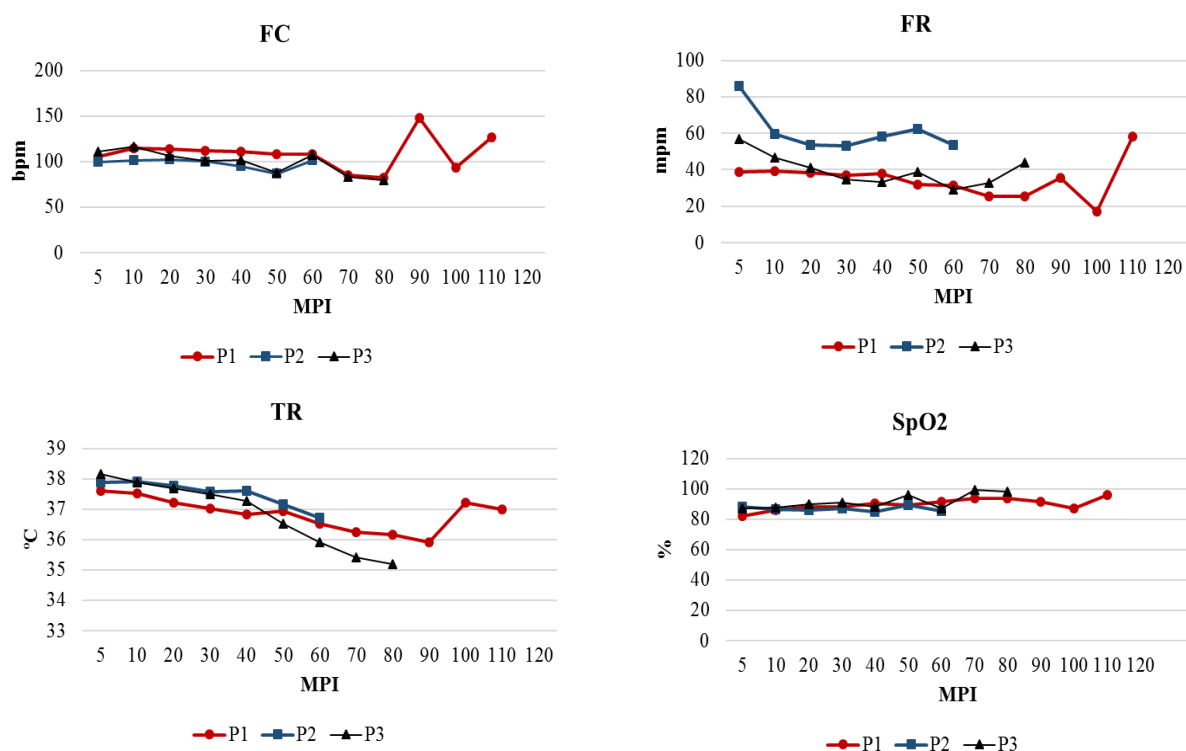


Figura 3. Médias de FC, em bpm, FR, em mpm, TR, em °C, e SpO₂, em percentagem, de dez exemplares adultos de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*), contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone; P2: dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone.

Em relação aos estágios avaliados de latência, IPH e FPH, bem como o IR e a RT, não houve diferença estatística entre os protocolos (Quadro 4).

Quadro 4. Médias dos tempos, em minutos, de latência, IPH e FPH, IR e RT de dez exemplares adultos de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) contidos com diferentes fármacos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica – P1: tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone; P2: dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone

	Latência	IPH	FPH	Início da Recuperação	Recuperação Total
P1	4,7 ± 2,26 ^a	13,5 ± 3,2 ^a	61,3 ± 26,89 ^a	72 ± 27,39 ^a	100,9 ± 35,49 ^a
P2	11 ± 9,96 ^a	17,2 ± 10,36 ^a	48,6 ± 14,99 ^a	60 ± 16,08 ^a	104,8 ± 26,81 ^a
P3	6 ± 4,66 ^a	11,1 ± 4,48 ^a	58,8 ± 22,77 ^a	81,7 ± 28,59 ^a	111 ± 33,62 ^a

^{a,b,c} - Letras iguais dentro da mesma coluna indicam diferenças estatisticamente insignificantes ($p > 0,05$).

Os dez animais (100,00%) mantiveram os olhos abertos no decorrer da contenção farmacológica, e apresentaram dilatação pupilar fixa. Com respeito à salivação, nenhum dos animais apresentou sialorreia (0,00%).

Aos 5 MPI alguns animais manifestaram reações adversas aos fármacos administrados, que estão descritas no Quadro 5, e um paciente do P1 manifestou condição emergencial que demandou medicação EV – este paciente apresentou severa bradicardia e recebeu iombina, e apresentou bradipneia e recebeu doxapram por via EV, por apresentar diminuição da frequência cardíaca e respiratória, respectivamente.

Quadro 5. Reações adversas segundo os sinais apresentados por dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*), contidos farmacologicamente pela associação de tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone (P1), dextroacetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (P2) e cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (P3), conforme o tempo após a injeção (n=10).

PROTOCOLO	VÔMITO	NISTAGMO		VOCALIZAÇÃO	EXTENSÃO DO MEMBRO	
		VD	V		MA	MP
P1	8 (80%)	2 (20%)	0%	0%	0%	0%
P2	8 (80%)	2 (20%)	0%	2 (20%)	0%	0%
P3	7 (70%)	0%	0%	0%	1 (10%)	1 (10%)

VD – ventro dorsal; V – ventral; MA – membro anterior; MP – membro posterior.

DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado em condições reais de trabalho relacionado à rotina de parques zoológicos, criadouros, centros de triagem e de recuperação de animais selvagens, como captura, contenção, transporte, exame físico, colheita de amostras de sangue, colheita de medula óssea, avaliação odontológica e outros procedimentos pouco invasivos de moderada duração em *Cerdocyon thous* de cativeiro.

O número de animais utilizados, ainda que relativamente pequeno, é bastante significativo devido à grande dificuldade de obtenção de exemplares de *Cerdocyon thous* para qualquer tipo de experimento. Muitas entidades mantêm plantéis de *Cerdocyon thous*, entretanto em número geralmente baixo de indivíduos.

As associações de fármacos empregadas e o uso da extrapolação alométrica para o cálculo de suas doses foram as razões para a eficiência e a qualidade das contenções farmacológicas terem sido consideradas excelentes em nove animais (90%) no presente experimento. Esse método de cálculo para a definição das doses dos fármacos provou ser extremamente seguro, pois não se observaram acidentes ou mortes relacionadas aos fármacos ou suas doses, mesmo naquele animal que necessitou de algum tipo de intervenção. Escolheram-se o cão doméstico, o porco e o homem como animal modelo para o cálculo das

doses dos fármacos testadas porque para eles as doses já haviam sido previamente estabelecidas mediante estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos tradicionais. Essa escolha provou-se acertada, haja vista os resultados obtidos.

O método empregado para a administração das associações de fármacos mostrou-se simples, prático e plenamente eficaz. Tanto a mistura dos fármacos em uma mesma seringa quanto a injeção pela via intramuscular valorizaram o conceito de que um procedimento de anestesia deve priorizar praticidade e facilidade na administração dos fármacos (SEDWICK, 1979). A via intramuscular permitiu a administração rápida e segura das associações de fármacos, coincidindo com os dados publicados por Beck (1976) e Sedgwick (1979, 1988), segundo os quais esta é a via mais indicada para animais selvagens.

A perda da RPE (latência), ou seja, da capacidade de recuperar a posição quadrupedal (IR) após o decúbito foi o principal indicativo da indução do estado de contenção farmacológica. Esta indução foi rápida, como geralmente ocorre na utilização de agentes dissociativos (BECK, 1976; WRIGHT, 1982; FOWLER, 1986). Não houve diferença estatística entre os protocolos em relação aos estágios avaliados de latência, IPH e FPH, bem como o IR e a RT.

Com a utilização do P1 e P2, dois (20%) animais apresentaram nistagmo ventro-dorsal, tal alteração também foi observada em felinos domésticos que apresentaram movimentos lentos de cabeça, olhos abertos, nistagmo lento e dilatação pupilar, com reflexos fotomotores e corneanos preservados (SOMA & PENNEY, 1975; MEYER JONES *et al.*, 1983); com o P2, dois (20%) animais apresentaram vocalização e com a utilização do P3, um (10%) animal apresentou extensão do membro anterior e um (10%) do membro posterior (Quadro 5). Segundo Stoskopf (1979), o cloridrato de cetamina é considerado um agente anestésico do tipo “dissociativo”, produzindo diferentes efeitos eletrofisiológicos em diferentes partes do sistema nervoso central. Compromete importantes áreas de associação da informação nociceptiva, deprimindo o sistema talamoneocortical e estimulando o sistema límbico e a substância reticular. O cloridrato de cetamina induz a ocorrência de catalepsia, estado caracterizado por graus variáveis de rigidez muscular (BECK, 1976; SAWYER *et al.*, 1977), com hipertonia, rigidez em extensão de membros e opistótono (MEYER JONES *et al.*, 1983). Alguns dos sinais descritos, como opistótono, movimentos de cabeça e estiramento das extremidades, podem ser devidos à excitação do sistema motor extrapiramidal (núcleo caudado) (KAYAMA & IWAMA, 1972). A ação pós-sináptica direta do cloridrato de

cetamina, produzindo desequilíbrio na função dos receptores dopaminérgicos e muscarínicos, ou sua interferência com a ligação do cálcio e seus fluxos após a ativação por acetilcolina, também explicaria os efeitos sobre a musculatura esquelética (MEYER JONES *et al.*, 1983; REICH & SILVAY, 1989),

Todos os protocolos apresentados no Quadro 6 compreendem a modalidade anestésica de neuroleptoanalgesia, visto que todos empregam associação com opioides e seus antagonistas, ao contrário dos protocolos do presente estudo, que tratam da modalidade de neuroleptoanestesia, pois em todas as associações foi usado o neuroléptico azaperone.

Na neuroleptoanalgesia existe a associação de um analgésico opióide e um neuroléptico. O objetivo desta associação é conseguir uma analgesia profunda, depressão da reação a dor e proteção neurovegetativa. Na neuroleptoanestesia existe a perda da consciência. Isto é possível devido a associação de um anestésico geral (por exemplo, dextrocetamina e cetamina racêmica) a um opióide. A escassez de literatura referente a neuroleptoanestesia, onde o fármaco neuroléptico utilizado é o azaperone, obriga a comparação com os resultados a outras modalidades anestésicas, e vale ressaltar que em todos os protocolos comentados as doses foram calculadas em mg/kg, ao contrário do presente estudo, que utilizou o método de extrapolação alométrica interespecífica.

Quadro 6. Médias dos tempos, em minutos, de latência, IPH e FPH, IR, RT e período de trabalho (PT) de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone (ZXAA); P2: dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (DDXAA); P3: cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (CDXAA), e dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.

ESPÉCIE	n	LATÊNCIA	IPH	FPH	IR	RT	PT	AF	ANT	PESQ
<i>C. thous</i> (P1)	10	4,7±2,26 ^a	13,5±3,2 ^a	61,3±26,89 ^a	72±27,39 ^a	100,9±35,49 ^a	xxx	ZXAA	xxx	1
<i>C. thous</i> (P2)	10	11±9,96 ^a	17,2±10,36 ^a	48,6±14,99 ^a	60±16,08 ^a	104,8±26,81 ^a	xxx	DDXAA	xxx	1
<i>C. thous</i> (P3)	10	6±4,66 ^a	11,1±4,48 ^a	58,8±22,77 ^a	81,7±28,59 ^a	111±33,62 ^a	xxx	CDXAA	xxx	1
<i>P. leo</i>	20	7±2	xxx	xxx	xxx	xxx	70	BAM	NI ou NA	2
<i>U. americanus</i>	21	10	xxx	xxx	xxx	xxx	30-40	BAM	A ou N	3
<i>C. simum</i>	15	7,26	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	EADH	N	7
<i>C. simum</i>	16	7,53	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	EADHB	ND	7
<i>S. s. domestica</i>	11	3,6±1,4	xxx	55,8±25,1	90,9±32,5	114,8±36,6	xxx	CMT	xxx	9
<i>S. s. domestica</i>	11	11,2±4,14	xxx	58,2±21,8	71,9±24,2	94,5±29,1	xxx	AT	xxx	9
<i>S. s. domestica</i>	12	xxx	xxx	35(0 - 105)	81(10 - 123)	116(71 - 80)	xxx	DBK	xxx	11
<i>S. s. domestica</i>	12	xxx	xxx	15(0 - 35)	57(39 - 80)	91(65 - 136)	xxx	TZ	xxx	11
<i>U. americanus</i>	28	16,2	xxx	xxx	40(18 - 67)	xxx	xxx	NalMed-A	A	12

IPH – início do período hábil, **FPH** – fim do período hábil, **IR** – início da recuperação, **RT** – recuperação total, **PT** – período de tratamento, **AF** – associação de fármacos, **ANT** – antagonista, **BAM** – Butorfanol-azaperone-medetomidina, **EADH** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase, **EADHB** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase-butorfanol, **CMT** – Cetamina-midazolam-tramadol, **AT** – Azaperone-tramadol, **DBK** – Azaperone-detomidina-butorfanol-cetamina, **TZ** ou **ZT** – Azaperone-tiletamina-zolazepam, **NalMed-A** – Nalbufina-medetomidina-azaperone, **NI** – Naltrexona-ioimbina, **NA** – Naltrexona-atipamezole, **A** – Atipamezole, **N** – Naltrexona, **ND** – Nalorfina-diprenorfina, **PESQ** – pesquisador, **1** – Souza *et al.* (2017), **2** – Semjonov *et al.* (2017), **3** – Wolfe *et al.* (2008), **4** – Miller *et al.* (2009), **5** – Mich *et al.* (2008), **6** – Wolfe *et al.* (2014), **7** – Wenger *et al.* (2007), **8** – Lapid *et al.* (2015), **9** – Comassetto *et al.* (2014), **10** – Lian *et al.* (2016), **11** – Heinonen *et al.* (2009), **12** – Wolfe *et al.* (2016), **xxx** – dado não publicado ou não utilizado.

Não houve alteração significativa para os parâmetros fisiológicos de FC e SpO₂ em nenhuma das associações avaliadas no presente experimento (Quadro 7).

No presente estudo um dos animais apresentou uma queda significativa da FC aos 80 MPI (< 80 bpm) com a utilização dos fármacos do P1 (tiletamina-zolazepam-xilazina-atropina-azaperone), alteração controlada após administração de ioimbina associado ao

cloridrato de doxapram, visto que este animal também apresentou queda da FR aos 100 MPI. Posteriormente a FC aos 90 MPI passou para > 140 bpm.

Para a SpO₂, a comparação entre os protocolos não revelou diferença significativa. A análise de cada protocolo mostrou que não houve diferença entre os valores médios de SpO₂. Os perfis foram considerados similares. A SpO₂, embora não represente a quantidade correta de oxigênio disponível para os tecidos (NICHOLSON, 1996), reflete a porcentagem de hemoglobina saturada por oxigênio, determinando o grau de oxigenação tecidual (NUNES, 2002). Os valores ideais para cães ficam entre 92-99% (GUYTON & HALL, 1996). Os cachorros-do-mato não receberam nenhum tipo de suplementação de oxigênio antes, durante ou após as avaliações. Apesar dos valores ideais para cães domésticos serem de 92-99% podemos considerar que os valores obtidos (>80%) nos animais deste experimento encontrasse em uma faixa segura, visto que não houve nenhuma alteração ao longo do período avaliado.

Quadro 7. Médias dos valores de FC em bpm e SpO₂ de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone (ZXAA); P2: dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (DDXAA); P3: cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (CDXAA). E dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.

ESPÉCIE	n	FC	SpO ₂	AF	ANT	PESQUISADOR
<i>C. thous</i> (P1)	10	111,1	87,9	ZXAA	xxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>C. thous</i> (P2)	10	100,7	86,3	DDXAA	xxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>C. thous</i> (P3)	10	105,2	89,5	CDXAA	xxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>U. americanus</i> (cativeiro)	16	46,7±4,5	86,1±1,7	BAM	A ou N	Wolfe <i>et al.</i> (2008)
<i>U. americanus</i> (vida livre)	5	50,1±7,8	87,3±4,4	BAM	A ou N	Wolfe <i>et al.</i> (2008)
<i>U. americanus</i>	28	40	xxx	NalMed-A	A	Wolfe <i>et al.</i> (2016)
<i>C. simum</i>	15	79	xxx	EADH	N	Wenger <i>et al.</i> (2007)
<i>C. simum</i>	16	93	xxx	EADHB	ND	Wenger <i>et al.</i> (2007)
<i>S. s. domestica</i>	11	124,2±18,2	xxx	CMT	xxx	Comasseto <i>et al.</i> (2014)
<i>S. s. domestica</i>	11	142±20,7	xxx	AT	xxx	Comasseto <i>et al.</i> (2014)
<i>S. s. domestica</i>	12	110-130	xxx	DBK	xxx	Heinonen <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	12	110-130	xxx	TZ	xxx	Heinonen <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	6	126,8±9,2	96,4±0,7	GA	xxx	Flôres <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	6	125,4±10,2	96,2±0,7	GAD	xxx	Flôres <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	6	109,8±12,2	95,6±0,9	GAX	xxx	Flôres <i>et al.</i> (2009)

BAM – Butorfanol-azaperone-medetomidina, **EADH** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase, **EADHB** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase-butorfanol, **CMT** – Cetamina-midazolam-tramadol, **AT** – Azaperone-tramadol, **DBK** – Azaperone-detomidina-butorfanol-cetamina, **TZ** ou **ZT** – Azaperone-tiletamina-zolazepam, **NalMed-A** – Nalbufina-medetomidina-azaperone, **A** – Atipamezole, **N** – Naltrexona, **ND** – Nalorfina-diprenorfina, **xxx** – dado não publicado ou não utilizado.

A FR se apresentou mais elevada no início da contenção farmacológica e caiu progressivamente em todos os protocolos. A elevada frequência inicial pode ser creditada ao estresse devido aos procedimentos de captura e administração da associação de fármacos. No P3, a FR apresentou redução significativa, ao se comparar os valores aos 30 e 40 MPI, em relação a t0. A queda progressiva observada a seguir é compatível com o estado de contenção farmacológica.

Semjonov *et al.* (2017) avaliaram leões africanos (*P. leo*) de cativeiro em que a FR foi estável durante toda a imobilização, em valores menores que os encontrados neste experimento (Quadro 8).

No presente estudo um dos animais apresentou uma queda significativa da FR aos 100 MPI (< 20 mpm) com a utilização dos fármacos do P1 (tiletamina-zolazepam-xilazina-atropina-azaperone), alteração controlada após administração de cloridrato de doxapram associado a ioimbina, visto que este animal também apresentou queda da FC aos 80 MPI. Posteriormente a FR aos 110 MPI passou para 60 mpm.

No grupo butorfanol em rinocerontes brancos (*C. simum*), a FR média foi de 12 mpm e no grupo controle a FR foi de 9 mpm (WENGER *et al.*, 2007). A FR média de ursos negros americanos (*U. americanus*) foi de sete mpm (WOLFE *et al.*, 2016), valores muito abaixo dos encontrados nos *Cerdocyon thous* deste experimento (Quadro 8).

A FR dos leitões não diferiu entre os tratamentos (Azaperone-detomidina-butorfanol-cetamina e Azaperone-tiletamina-zolazepam; Cetamina-midazolam-tramadol e Azaperone-tramadol) ou alterou-se ao longo do tempo (HEINONEN *et al.*, 2009; COMASSETO *et al.*, 2014), respectivamente. Não houve diferença significativa entre grupos ou entre os tempos dentro de cada grupo de suínos (FLÔRES *et al.*, 2009) (Quadro 8).

Quadro 8. Médias dos valores de FR em mpm de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone (ZXAA); P2: dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (DDXAA); P3: cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (CDXAA). E dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.

ESPÉCIE	n	FR	AF	ANT	PESQUISADOR
<i>C. thous</i> (P1)	10	40(T5)-60(T110)	ZXAA	xxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>C. thous</i> (P2)	10	83(T5)-50(T60)	DDXAA	xxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>C. thous</i> (P3)	10	59(T5)-40(T80)	CDXAA	xxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>P. leo</i>	20	15±4	BAM	NI ou NA	Semjonov <i>et al.</i> (2017)
<i>C. simum</i>	15	9(8-10)	EADH	N	Wenger <i>et al.</i> (2007)
<i>C. simum</i>	16	12(11-13)	EADHB	ND	Wenger <i>et al.</i> (2007)
<i>U. americanus</i>	28	7(5-14)	NalMed-A	A	Wolfe <i>et al.</i> (2016)
<i>S. s. domestica</i>	11	59,2±14,7	CMT	xxx	Comasseto <i>et al.</i> (2014)
<i>S. s. domestica</i>	11	53±20,5	AT	xxx	Comasseto <i>et al.</i> (2014)
<i>S. s. domestica</i>	12	48(T0)-55(T55)	DBK	xxx	Heinonen <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	12	50(T0)-54(T55)	TZ	xxx	Heinonen <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	6	50±27	GA	xxx	Flôres <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	6	49,8±19,8	GAD	xxx	Flôres <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	6	47±16	GAX	xxx	Flôres <i>et al.</i> (2009)

BAM – Butorfanol-azaperone-medetomidina, **EADH** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase, **EADHB** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase-butorfanol, **CMT** – Cetamina-midazolam-tramadol, **AT** – Azaperone-tramadol, **DBK** – Azaperone-detomidina-butorfanol-cetamina, **TZ** ou **ZT** – Azaperone-tiletamina-zolazepam, **NalMed-A** – Nalbufina-medetomidina-azaperone, **GA** – Azaperone-cloreto de sódio 0,9%, **GAD** – Azaperone-dexmedetomidina, **GAX** – Azaperone-xilazina, **NI** – Naltrexona-ioimbina, **NA** – Naltrexona-atipamezole, **A** – Atipamezole, **N** – Naltrexona, **ND** – Nalorfina-diprenorfina, **FR** – frequência respiratória (mpm); **AF** – associação de fármacos; **ANT** – antagonista; **xxx** – dado não publicado ou não utilizado.

A TR média dos animais decresceu progressivamente durante a contenção farmacológica. Ao empregar o P2, observou-se que a TR apresentou valores estatisticamente inferiores aos 60 MPI, comparado a t0, bem como a TR reduziu significativamente a partir dos 40 MPI, até a última avaliação no P3. Quanto à expressiva diminuição progressiva observada na TR é importante mencionar que a maioria dos anestésicos causa hipotermia por inibição de mecanismos termorreguladores centrais e periféricos (HALL, 1978; WIXSON *et al.*, 1987). Obviamente, a imobilidade inibe diretamente a termorregulação ao inibir o tremor.

Após a reversão dos efeitos indesejáveis da queda da FR aos 100 MPI e da FC aos 80 MPI em um dos animais do P1 (tiletamina-zolazepam-xilazina-atropina-azaperone), a TR deste cachorro-do-mato começou a aumentar demonstrando tal aumento no gráfico da Figura 3.

No presente experimento, apesar da severa hipotermia observada nos animais, durante o período de monitorização anestesiológica, não se observou mortalidade, e a recuperação após a contenção farmacológica ocorreu sem quaisquer percalços. Isto sugere que devam ser conduzidos estudos especialmente voltados à temperatura central de *Cerdocyon thous*, e suas variações. Quanto à causa preponderante da hipotermia observada nos animais, é possível supor que tenha sido devido à depressão provocada pelos dissociativos sobre o centro nervoso de termorregulação, mencionada por Wright (1982), Lin *et al.* (1978) e Wixson *et al.* (1987).

Semjonov *et al.* (2017) relatam que a TR de *P. leo* aumentou ligeiramente ao longo do tempo, mas permaneceu dentro de um intervalo aceitável.

A temperatura retal média de *U. americanus* foi de 38,3°C (WOLFE *et al.*, 2016), valores acima dos encontrados nos animais deste experimento e próximos dos encontrados por Wolf *et al.* (2008) em *U. americanus* e Wenger, *et al.*, (2007) em *C. simum* (Quadro 9).

Quadro 9. Médias dos valores de TR em °C de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, xilazina, atropina e azaperone (ZXAA); P2: dextrocetamina, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (DDXAA); P3: cetamina racêmica, diazepam, xilazina, atropina e azaperone (CDXAA). E dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.

ESPÉCIE	n	TR	AF	ANT	PESQUISADOR
<i>C. thous</i> (P1)	10	37,5(T1)-37(T12)	ZXAA	xxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>C. thous</i> (P2)	10	37,9(T1)-36,9(T7)	DDXAA	xxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>C. thous</i> (P3)	10	38,1(T1)-35,1(T9)	CDXAA	xxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>P. leo</i>	20	38,2±0,7	BAM	NI ou NA	Semjonov <i>et al.</i> (2017)
<i>S. s. domestica</i>	11	39,1±0,4	CMT	xxx	Comasseto <i>et al.</i> (2014)
<i>S. s. domestica</i>	11	38,6±0,5	AT	xxx	Comasseto <i>et al.</i> (2014)
<i>U. americanus</i>	28	38,3(37,3-39,7)	NalMed-A	A	Wolfe <i>et al.</i> (2016)
<i>U. americanus</i>	16	37,1-38,5	BAM	A ou N	Wolfe <i>et al.</i> (2008)
<i>U. americanus</i>	5	36,6-38,4	BAM	A ou N	Wolfe <i>et al.</i> (2008)
<i>C. simum</i>	15	39,3(38,9-39,7)	EADH	N	Wenger <i>et al.</i> (2007)
<i>C. simum</i>	16	37,3(36,8-37,7)	EADHB	ND	Wenger <i>et al.</i> (2007)

BAM – Butorfanol-azaperone-medetomidina, **EADH** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase, **EADHB** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase-butorfanol, **CMT** – Cetamina-midazolam-tramadol, **AT** – Azaperone-tramadol, **NalMed-A** – Nalbufina-medetomidina-azaperone, **NI** – Naltrexona-ioimbina, **NA** – Naltrexona-atipamezole, **A** – Atipamezole, **N** – Naltrexona, **ND** – Nalorfina-diprenorfina, **TR** – temperatura retal (°C); **AF** – associação de fármacos; **ANT** – antagonista, **xxx** – dado não publicado ou não utilizado.

Os dados referentes a TR, FC e FR, tanto neste experimento como em outros em que animais selvagens necessitem ser sedados ou anestesiados para que se possa realizar a coleta de dados biológicos, devem ser interpretados de modo judicioso. Procedimentos de investigação biomédica que dependam de captura e contenção prévias sempre estarão sujeitos às interferências do estresse.

O estresse “agudo”, relacionado à liberação de catecolaminas durante a realização de tais procedimentos, é capaz de alterar substancialmente os dados coletados. Atua da mesma forma o estresse “crônico”, devido ao cativeiro prolongado, sob condições inadequadas de manejo, em que ocorre hipercortisolemia crônica. O uso da palavra “normal”, portanto, está condicionado às necessidades de emprego e interpretação que se dá a tais valores. Para o presente experimento, considerou-se o tempo decorrido entre a captura e a administração da associação de fármacos como situação estressante e potencialmente capaz de induzir alterações nos dados vitais de TR, FC e FR basais.

A importância do estabelecimento de valores de referência para animais selvagens em suas condições ambientais naturais deve, evidentemente, ser enfatizada. Entretanto, dados obtidos em *Cerdocyon thous* durante o repouso e na ausência de qualquer fator que gere estresse, só seriam possíveis por meio de estudos com monitorização remota, e até hoje nunca foram feitos. A inexistência de referências bibliográficas sobre aqueles parâmetros e a impossibilidade de sua aferição previamente à administração da associação de fármacos impedem que se estabeleçam comparações e dificultam uma discussão mais abrangente de tais resultados.

A avaliação da nocicepção e do miorrelaxamento atribuindo-se a conceituação “excelente”, “bom” e “ruim” foi feita de maneira menos subjetiva possível, estabelecendo-se pontos específicos que deveriam estar presentes ou ausentes para atribuição dos conceitos. O método empregado para avaliação daqueles parâmetros mostrou-se simples e eficaz, bem como sua interpretação, tendo sido baseado em estudos para *Cuniculus (Agouti) paca* (PACHALY, 1992), *Dasyprocta azarae* (PACHALY *et al.*, 1998, 2014), *Eira barbara* (KOPROSKI *et al.*, 2009), *Panthera leo* (PACHALY *et al.*, 2011), *Panthera onca* (OSILHIRI JR *et al.*, 2012), *Nasua nasua* (PACHALY *et al.*, 2013), *Canis familiaris* (CIANCA *et al.*, 2014), *Felis catus* (ANDO *et al.*, 2015) e *Sphiggurus villosus* (KOPROSKI & PACHALY, 2015), com alterações destinadas a possibilitar maior exatidão.

Após a avaliação preliminar das reações aos testes de nocicepção, foi possível definir a qual dos testes um maior número de animais reagiu com manifestações de sensibilidade dolorosa, durante maior espaço de tempo.

Com este critério mostrou-se que a avaliação da reação por meio da compressão (pinçamento) da segunda falange de um dígito dos membros torácico e pélvico esquerdos,

com pinça hemostática, avaliado aos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 e 110 MPI revelou-se um bom método para interpretação judiciosa da nocicepção.

Em consequência este parâmetro, juntamente com a reação à colheita de medula óssea, feita aos 20 MPI, e à punção venosa para colheita de sangue aos 25 MPI foram eleitos como padrão para avaliação da nocicepção obtida durante a contenção farmacológica.

A escolha desses parâmetros e dos tempos de avaliação justifica-se em função do fato de os procedimentos médicos e de manejo realizados rotineiramente com exemplares de *Cercopithecus thomasi*, em sua maioria, terem duração menor que 30 minutos, e se iniciarem alguns minutos depois de observada a perda da RPE. Além disso, procedimentos de colheita de material biológico são processos os quais comumente se indica a contenção farmacológica.

Semjonov *et al.* (2017) não observaram vômito em nenhum dos *P. leo*. Quatro *P. leo* exibiram espasmos espontâneos nos primeiros 20 minutos de imobilização. Não foi observado apneia em qualquer um dos leões. No presente estudo a reação adversa presente em todos os protocolos foi o vômito. Totalizando uma porcentagem entre 70% e 80% dos animais. Os efeitos dos agonistas de receptores α_2 sobre o sistema gastrointestinal são a supressão da salivação, das secreções gástricas e da motilidade gastrointestinal, e depressão do reflexo de deglutição, bem como emese, especialmente em cães e gatos (MUIR & HUBBEL, 1995).

Os episódios de vômito provavelmente foram desencadeados pelo cloridrato de xilazina, que é um agonista de receptores α_2 . Tais receptores estão presentes na zona deflagradora dos quimiorreceptores e no centro do vômito em maior número em gatos do que em cães. A xilazina induz vômito na fase inicial da sedação em aproximadamente 50% dos cães e 90% dos gatos (SPINOSA *et al.*, 2011). Apesar de induzir vômito na fase inicial alguns cachorros-do-mato apresentaram esta alteração na fase inicial, ao longo da monitorização e no retorno da contenção farmacológica. Este padrão irregular requer uma atenção especial no acompanhamento e monitoramento dos animais visto que o risco de sufocamento por falsa via é um risco presente.

CONCLUSÃO

O método alométrico de cálculo de doses mostrou-se eficaz, permitindo a extrapolação segura de doses do cão doméstico, do porco e do homem para *Cerdocyon thous*.

A associação de drogas proposta mostrou-se eficaz para a contenção por meios farmacológicos de *Cerdocyon thous*.

Com o P1, nove (90%) animais apresentaram ausência de resposta ao estímulo nociceptivo. No P2, apenas quatro (40%) animais e no P3, apenas cinco (50%) animais. Tal fato permite concluir que os P2 e P3 não são recomendados como métodos únicos para contenção de *Cerdocyon thous* que necessitem ser submetidos a procedimentos muito dolorosos.

O P1 foi considerado o melhor entre os demais por apresentar ausência de resposta ao estímulo nociceptivo em nove (90%) animais, relaxamento muscular “excelente” em dez (100%) animais e contenção farmacológica com escore excelente em dez (100%) animais.

Os métodos estudados tiveram as características de segurança e eficiência que os tornam viáveis para a contenção farmacológica de *Cerdocyon thous*, tanto em zoológicos, criadouros, centros de triagem e de reabilitação.

É importante, entretanto, frisar a necessidade de acompanhamento clínico de cada animal, em ambiente tranquilo e silencioso, até que recobre plenamente a capacidade deambulatoria.

Tendo em vista esses resultados, os métodos e protocolos estudados podem ser indicados para a contenção farmacológica de *Cerdocyon thous* que necessitem ser submetidos a procedimentos indolores, como a realização de exame físico e avaliação odontológica, ou procedimentos medianamente dolorosos ou incômodos, como colheita de amostras de sangue, colheita de medula óssea e marcação com *microchip*. Portanto os protocolos de contenção farmacológica propostos não permitem a realização de procedimentos cirúrgicos.

COMITÊ DE ÉTICA

O presente estudo foi autorizado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Uberlândia – UFU (nº 129/15) e SISBIO nº 46767-1.

REFERÊNCIAS

ANDO, M. R. et al. **Novo método para contenção farmacológica e anestesia de campo em gatos domésticos (*Felis catus*), empregando a fórmula "ZAD-50" (Zoletil/50® + Atropina + Dormiu-V®).** Medvep – Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação, 13(43), 2015.

AYRES, M. et al. **BioEstat: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas.** Belém: Sociedade Civil Mamirauá, 364 p., p. 59-210, 2007.

BARROS, C.M.; DI STASI, LUIZ CLAUDIO. **Farmacologia veterinária.** Barueri, SP: Manole, p. 115-116, 2012.

BECK, C. C. **Vetalar (ketamine HCl): A unique cataleptoid anesthetic agente multispecies usage.** Journal of Zoo Animal Medicine, v. 7, n. 3, p. 11-38, 1976.

<https://doi.org/10.2307/20094371>

BRITO, H.F.V.; PACHALY, J.R.; LACERDA. **O Emprego de cloridrato de detomidina em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropina, na contenção de um puma (*Felis concolor*), com base em extrapolação alométrica.** In: I Jornada de Medicina de Animais Selvagens e de Pequenos Ruminantes do Cone Sul, (1995, Curitiba). Resumos... Curitiba, 16 p., p. 2, 1995.

CIANCA, R. C. et al. **Novo método para contenção farmacológica e anestesia de campo em cães (*Canis familiaris*), empregando a fórmula "zad-50" (Zoletil/50® + Atropina + Dormiu-V®).** Medvep – Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação, 12(40), p. 150-158, 2014.

COMASSETTO, F. et al. **Avaliação analgésica e sedativa de dois protocolos em suínos submetidos a orquiectomia.** Acta Scientiae Veterinariae, 42: 1212, 2014.

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. Ketamin – cloridrato de dextrocetamina – Solução Injetável – 50mg/mL. 2015. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9658062015&plAnexo=2930393> . Acesso em: 26 ago. 2017.

DORRESTEIN, G. M. **Metabolism, pharmacology and therapy**. In: Altman, R.B.; Clubb, S.L.; Dorrestein, G.M.; Quesenberry, K.(Eds.). Avian medicine and surgery. Philadelphia: W.B. Saunders, 1070 p., p. 661-670, 1997.

FLÔRES, F. N. et al. **Azaperone e sua associação com xilazina ou dexmedetomidina em suínos**. Ciência Rural, Santa Maria, v. 39, n. 4, jul, p. 1101-1107, 2009.

<https://doi.org/10.1590/S0103-84782009000400022>

FOWLERF, M.E.; **Restraint**. In: **Zoo & wild animal medicine**. 2. ed., Philadelphia: W.B. Saunders, 1127 p., p 38-50, 1986.

FREITAS, G.C. & CARREGARO, A.B. **Aplicabilidade da extrapolação alométrica em protocolos terapêuticos para animais selvagens**. Ciência Rural, Santa Maria, v. 43, n. 2, p. 297-304, fev, 2013.

<https://doi.org/10.1590/S0103-84782013000200017>

GIBBONS, G., POKRAS, M.; SEDGWICK, C. **Allometric scaling in veterinary medicine**. Australian veterinary practitioner, 18(4): 160-4, Dec, 1988.

GUYTON, A.C.; Hall, J.E. **Transporte de oxigênio e de dióxido de carbon no sangue e em outros líquidos corporais**. In: GUYTON, A.C. Tratado de fisiologia médica, Rio de Janeiro: Interamericana, 9. ed., cap. 48, p. 465-474, 1997.

HALL GM. **Body temperature and anesthesia**. British Journal of Anesthesia, 50, 39-44, 1978.

<https://doi.org/10.1093/bja/50.1.39>

HEARD, D.J. **Anesthesia and analgesia**. In: In: Altman, R.B.; Clubb, S.L.; Dorrestein, G.M.; Quesenberry, K. (Eds.). Avian medicine and surgery. Philadelphia: W.B. Saunders, 1070 p., p. 661-670, 1997.

HEINONEN, M. L. et al. **Comparison of azaperone-detomidine-butorphanol-ketamine and azaperone-tiletamine-zolazepam for anaesthesia in piglets**. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 36, p. 151-157, 2009.

<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00443.x>

HEMELRIJCK, J.V.; WHITE, P. **Nonopioid Intravenous Anesthesia**. In: BARASH, P.G. et al. *Clinical Anesthesia*, Lippincott-Raven, 3rd Ed., p. 311-327, 1997.

JALANKA, H.H. **New $\alpha 2$ -adrenocetor agonists and antagonists**. In: Fowler, M.E. (Ed.) *Zoo & wild animals medicine – Current therapy*. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 617 p., p 477-481, 1993.

KAYAMA, Y.; IWAMA, K. **The EEG, evoked potentials and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats**. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 36, n. 4, p. 316-328, 1972.

<https://doi.org/10.1097/00000542-197204000-00004>

KOHR, R.; DURIEUX, M.E. **Ketamine: teaching and old drug new tricks**. *Anesth Analg*, 87, p. 1186-1193, 1998.

KOPROSKI, L. et al. **Contenção farmacológica da irara (*Eira barbara* Linnaeus, 1758) pela associação de tiletamina, zolazepam, xilazina e atropina**. *Medvet – Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação*, 7(21), p. 238-242, 2009.

KOPROSKI, L. et al. **Contenção farmacológica do ouriço-cacheiro (*Sphiggurus villosus* Cuvier, 1823) pela associação de tiletamina, zolazepam, xilazina e atropina**. 39º Congresso da Sociedade de Zoológicos e Aquários do Brasil, Foz do Iguaçu, 2015.

LAPID. R., SHILO-BENJAMINI, Y. **Immobilization of Captive Nubian Ibex (*Capra nubiana*) with Butorphanol-Midazolam-Medetomidine or Butorphanol-Azaperone-Medetomidine and Atipamezole Reversal**. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 46(2), p. 291-297, 2015.

<https://doi.org/10.1638/2014-0202R1.1>

LIAN, M. et al. **Thiafentanil-Azaperone-Xylazine and Carfentanil-Xylazine Immobilizations of Free-Ranging Caribou (*Rangifer tarandus grant*) in Alaska, USA**. *Journal of Wildlife Diseases*, 52(2), pp. 327-334, 2016.

<https://doi.org/10.7589/2015-04-101>

LIN, M. T. et al. **Effect of ketamine on thermoregulation in rats**. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 56, n. 1, p. 963-967, 1978.

<https://doi.org/10.1139/y78-153>

MADER, D.R. **Metabolic scaling of antibiotic dosages**. In: FRYE, F.L. (Ed.) Reptile care - Atlas of diseases and treatments, v. 2. Neptune City: T.F.H. Publications, 637 p., p. 632-633, 1991.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária – farmacologia e técnicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 235, 1988.

MEYER, L. C. R. et al. **Thermal, cardiorespiratory and cortisol responses of impala (*Aepyceros melampus*) to chemical immobilization with four different drug combinations**. JI S.Afr.vet.Ass., 79(3), p. 121-129, 2008.

MEYWROJONES, L. et al. **Farmacologia e terapêutica em medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 4, ed., p. 1000, 1983.

MICH, P. M. et al. **Evaluation of Intramuscular Butorphanol, Azaperone, and Medetomidine and Nasal Oxygen Insufflation for the Chemical Immobilization of White-tailed Deer, *Odocoileus virginianus***. Journal of Zoo and Wildlife Medicine, 39(3), p. 480-487, 2008.

<https://doi.org/10.1638/2007-0150.1>

MILLER, B. F. et al. **Butorphanol-azaperone-medetomidine for Immobilization of Captive White-Tailed Deer**. Journal of Wildlife Diseases, 45(2), p. 457-467, 2009.

<https://doi.org/10.7589/0090-3558-45.2.457>

MIKOTA, S.K.; PLUMB D. (2003). **Drug monographs index – Azaperone**. Acessado em 28 dez. 2004. Online. Disponível em: <http://www.elephantcare.org/Drugs/azaperon.htm>.

MUIR, W,W,; HUBBEL, J.A.E. **Handbook of veterinary anesthesia**. St. Louis: Mosby, 2. ed., p. 510, 1995.

NICHOLSON, A. **Monitoring techniques and equipment for small animal anaesthesia**. Australian Veterinary Journal, Brunswick, v. 74, n. 2, p. 114-123, 1996.

<https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1996.tb14809.x>

NUNES, N. **Monitoração da anestesia**. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia em cães e gatos. São Paulo: Roca, cap. 6, p. 64-81, 2002.

OSILHIRI JR, J. A. **Novo método para contenção farmacológica e anestesia de campo em onças-pintadas (*Panthera onca*), empregando a fórmula "ZAD" (Zoletil/100® + Atropina + Dormiun-V®) – Relato preliminar**. A Hora Veterinária, Ano 32, nº 189, setembro/outubro/2012.

PACHALY, J. R., BRITO, H.F.V. **Emprego do método de extrapolação alométrica no cálculo de protocolos posológicos para animais selvagens**. A hora veterinária, Porto Alegre, v. 20, n. 118, p. 59, novembro/dezembro, 2000.

PACHALY, J. R. **Estudo da utilização da associação cloridrato de cetamina, maleato de acetilpromazina e sulfato de atropina na contenção de *Agouti paca* Linnaeus, 1766 (Rodentia:Mammalia)**. Curitiba, 1992. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias)-Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná.

PACHALY, J. R. **Principais drogas empregadas na contenção farmacológica de animais selvagens**. Arquivos de ciências veterinárias e zoologia da UNIPAR, Umuarama, v. 3, n. 1, p. 87-94, 2000.

PACHALY, J. R. et al. **General anesthesia of an african lion (*Panthera leo* Linnaeus, 1758) with allometrically scaled doses of romifidine, tiletamine, zolazepam and atropine – Case report**. Arquivos de ciências veterinárias e zoologia da UNIPAR, Umuarama, v. 4, n. 2, p. 244, jul/dez. 2001

PACHALY, J. R. et al. **The use of romifidine hydrochloride associated to tiletamine, zolazepam, and atropine in the restraint and anesthesia of jaguars (*Panthera onca*) – Preliminary report**. Arquivos de ciências veterinárias e zoologia da UNIPAR, Umuarama, v. 7, supl. 2004

PACHALY, J. R., PACHALY, E. M. V. **Novo método para contenção farmacológica e anestesia de campo em leões (*Panthera leo*), empregando a fórmula "ZAD" (Zoletil/100® + Atropina + Dormiu-V®) – Relato preliminar**. A Hora Veterinária, Ano 31, nº 181, maio/junho/2011.

PACHALY, J. R. et al. **Novo método para contenção farmacológica e anestesia de campo em quatis (*Nasua nasua*), empregando a fórmula "ZAD-50" (Zoletil/50® + Atropina + Dormiu-V®) – Relato preliminar**, A Hora Veterinária, Ano 33, nº 196, novembro/dezembro/2013.

PACHALY, J. R.; BRITO, H.F.V. **Interspecific allometric scaling**. In: FOWLER, M.E.; CUBAS, P.R. Biology, medicine and surgery of South American wild animals. Ames: Iowa University Press, p. 475-481, 2001.

<https://doi.org/10.1002/9780470376980.ch40>

PACHALY, J. R. **Terapêutica por extrapolação alométrica**. In: CUBAS, Z.S.; SILVA, J.C.R.; CATÃO-DIAS, J.L. Tratado de animais selvagens – Medicina veterinária. São Paulo: Roca, p. 1215-1223, 2006.

PACHALY, J. R. **Cetamina, Xilazina e Atropina, em Doses Calculadas por Extrapolação Alométrica Interespecífica, para Contenção Farmacológica da Cutia (*Dasyprocta azarae*)**, Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR, Umuarama, v. 17, n. 1, p. 11-26, jan./mar. 2014.

PFENNINGER, E.G. et al. **Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers**. Anesthesiology, 96, p. 357-366, 2002.

<https://doi.org/10.1097/00000542-200202000-00022>

REICH, D.L.; SILVAY, G. **Ketamine: Na update on the first twenty-five years of clinical experience**. Canadian journal of anaesthesia, Toronto, v. 36, n. 2, p. 186-197, mar. 1989.

RYDER, S. et al. **Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamine in mice**. Eur J Pharmacol, 49, p. 15-23, 1978.

[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90217-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90217-0)

SAWYER, D.C. et al. **Anesthetic principles and techniques**. East Lansing: Michigan State University Press, p. 80, 1977.

SEDGWICK, C. J.; POKRAS, M. A. **Extrapolating rational drug doses and treatment periods by allometric scaling**. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ANIMAL HOSPITAL ASSOCIATION, 55., 1988, St Louis. Preceedings...St Louis: American Animal Hospitals Association, p. 156-161, 1988.

SEDGWICK, C.J. **Field anesthesia in stressed animals**. Modern Veterinary Practice, v. 60, n. 7, p. 531-537, 1979.

SEDGWICK, C.J. **Allometric scaling and emergency care: The importance of body size**. In: Fowler, M.E. (Ed.) Zoo & wild animal medicine – Current therapy. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 617 p., p. 34-37, 1993.

SEMJONOV, A. et al. **Evaluation of BAM (butorphanol-azaperone-medetomidine) in captive African lion immobilization (*Panthera leo*)**. Veterinary Anaesthesia and Analgesia (2017), doi: 10.1016/j.vaa.2017.02.001.

<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2017.02.001>

SOMA, L.R.; PENNEY, B.E. **Sedation and general anesthesia**. In: CATCOTT, E.J. Feline medicine and surgery, Santa Barbara: American Veterinary Publications, 2. ed., p. 635, p. 527-549, 1975.

STOSKOPF, M.K. **Anesthesia of zoo rodents**. In: American Association of Zoo Veterinarians Annual Conference, (Denver). Proceedings...Philadelphia, p. 1979, p. 68-69, 1979.

SPINOSA, H. S et al. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 824p.

WIXSON, S. K. et al. **A comparison of pentobarbital, fentanyl-droperidol, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam anesthesia in adult male rats**. Laboratory Animal Science, v. 37, n. 6, p. 726-730, 1987.

WOLFE, L. L., GOSHORN, C. T., BARUCH-MORDO, S. **Immobilization of Black Bears (*Ursus americanus*) with a Combination of Butorphanol, Azaperone, and Medetomidine**, Journal of Wildlife Diseases, 44(3), p. 748-752, 2008.

<https://doi.org/10.7589/0090-3558-44.3.748>

WOLFE, L. L. et al. **Efficacy of a Low-Dosage Combination of Butorphanol, Azaperone, and Medetomidine (BAM) to Immobilize Rocky Mountain Elk**. Journal of Wildlife Diseases, 50(3), p. 676-680, 2014.

<https://doi.org/10.7589/2014-02-026>

WOLFE, L. L. et al. **Chemical immobilization in American black bears using a combination of nalbuphine, medetomidine, and azaperone.** International Association for Bear Research and Management, Ursus 27(1), p. 1-4, 2016.

<https://doi.org/10.2192/URSUS-D-15-00018.1>

WENGER, S. **The Cardiopulmonary Effects of Etorphine, Azaperone, Detomidine, and Butorphanol in Field-Anesthetized White Rhinoceroses (*Ceratotherium simum*).** Journal of Zoo and Wildlife Medicine, 38(3), p. 380-387, 2007.

<https://doi.org/10.1638/2006-0038R.1>

WHITE, P.F. et al. **Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients.** Anesthesiology, 52, p. 231-239, 1980.

<https://doi.org/10.1097/00000542-198003000-00008>

WRIGHT, M. **Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine.** Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 180, n. 12, p. 1462-1471, 1982.

VIANA, F. A. B. **Guia terapêutico veterinário.** 3. Ed. Lagoa Santa: Gráfica e Editora CEM, 2007. 539p.

**CAPÍTULO 3 – EMPREGO DO CLORIDRATO DE DETOMIDINA E AZAPERONE,
EM ASSOCIAÇÃO A CLORIDRATO DE TILETAMINA, ZOLAZEPAM,
DEXTROCETAMINA, CETAMINA RACÊMICA, DIAZEPAM E SULFATO DE
ATROPINA, NA CONTENÇÃO DE CACHORRO-DO-MATO (*Cerdocyon thous*
LINNAEUS, 1758), COM BASE EM EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA
INTERESPECÍFICA**

Emprego do Cloridrato de Detomidina e Azaperone, em associação a Cloridrato de Tiletamina, Zolazepam, Dextroacetamina, Cetamina Racêmica, Diazepam e Sulfato de Atropina, na contenção de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous* Linnaeus, 1758), com base em extrapolação alométrica interespecífica

Use of Detomidine Hydrochloride and Azaperone, in combination with Tiletamine Hydrochloride, Zolazepam, Dextroketamine, Racemic Ketamine, Diazepam and Atropine Sulfate, in the containment of Crab-eating Fox (*Cerdocyon thous* Linnaeus, 1758), based on interspecific allometric extrapolation

Marcos Vinicius de Souza¹, André Luiz Quagliatto Santos²

RESUMO

Avaliou-se a contenção farmacológica de dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos de cativeiro, sendo nove machos e uma fêmea, pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, com três diferentes protocolos de associação farmacológica, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica: P1 - tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone; P2: dextroacetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone; P3 - cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone. O tempo médio de latência foi de $4,8 \pm 2,04$ minutos, $3,8 \pm 1,93$ minutos e $3 \pm 1,56$ minutos, com recuperação total ocorrendo aos $165,4 \pm 51,98$ minutos, $142,6 \pm 47,29$ minutos e $100,6 \pm 32,66$ minutos para os protocolos 1, 2 e 3, respectivamente. A frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal e saturação parcial de oxigênio se mantiveram constantes durante toda a avaliação. Os protocolos propostos mostraram-se plenamente eficazes e seguros para a contenção farmacológica em 100% (P2 e P3) e 60% (P1) dos exemplares de *C. thous* cativos. As associações testadas no presente trabalho são indicadas para transporte, marcação, exame físico, colheita de amostras de sangue e medula óssea, avaliação odontológica e outros procedimentos pouco invasivos de curta ou média duração em cachorro-do-mato. O P1 foi considerado o melhor entre os demais por apresentar ausência de resposta ao estímulo

nociceptivo em 90% dos animais, relaxamento muscular “excelente” em 90% dos animais e contenção farmacológica com escore excelente em 100% dos animais.

PALAVRAS-CHAVE: Anestesia, alometria, animais selvagens, neurolépticos, agonistas alfa₂-adrenérgicos.

¹ Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia (UFU): Laboratório de Ensino e Pesquisa em Animais Silvestres. Rua Piauí, Bloco 4s, Bairro Jardim Umuarama, 38400-902, Uberlândia, MG, Brasil.

² Prof. Dr. Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia (UFU): Laboratório de Ensino e Pesquisa em Animais Silvestres. Rua Piauí, Bloco 4s, Bairro Jardim Umuarama, 38400-902, Uberlândia, MG, Brasil.

ABSTRACT

This paper reports the chemical restraint of ten adult captive crab-eating foxes (*Cerdocyon thous*), being nine males and one female, weighing $5,85 \pm 0,83$ kg, with three different protocols of drug association, in doses calculated by interspecific allometric scaling: Protocol 1 – tiletamine, zolazepam, detomidine, atropine and azaperone; Protocol 2 – dextroketamine, diazepam, detomidine, atropine and azaperone; Protocol 3 – ketamine, diazepam, detomidine, atropine and azaperone. The mean latency time was $4,8 \pm 2,04$ minutes, $3,8 \pm 1,93$ minutes and $3 \pm 1,56$ minutes, with total recovery occurring at $165,4 \pm 51,98$, $142,6 \pm 47,29$ and $100,6 \pm 32,66$ minutes for protocols 1, 2 and 3, respectively. Heart rate, respiratory rate, body temperature and partial oxygen saturation remained constant throughout the assessment. The proposed method and protocols were effective and safe for chemical restraint the 100% (Protocol 2 and Protocol 3) and 60% (Protocol 1) of captive *C. thous* that need to be submitted enabling transportation, marking, physical examination, blood and bone marrow sampling, dental evaluation and other non-invasive procedures of short to medium duration. Protocol 1 was considered the best among the others because there was no response to the nociceptive stimulus in 90% of the animals, "excellent" muscle relaxation in 90% of the animals and pharmacological containment with an excellent score in 100% of the animals.

KEYWORDS: Anesthesia, allometry, wild animals, neuroleptics, alpha₂-adrenergic.

INTRODUÇÃO

Segundo FOWLER (1985), a contenção é o fator que mais limita a qualidade da medicina de animais selvagens. Não existe, na literatura, uma revisão abrangente e profunda da contenção farmacológica de canídeos selvagens. Contudo, artigos descrevem o uso de vários agentes anestésicos e sedativos. Muitos deles, porém, são produzidos por autores interessados no uso de determinado canídeo como modelo para pesquisa, baseados geralmente na doença ou parâmetro fisiológico em estudo, mas raramente na técnica anestesiológica empregada. A falta de conhecimento prévio em anestesia comparativa leva estes investigadores a aceitar e recomendar protocolos anestésicos muito distantes do ideal. Os mesmos pesquisadores, geralmente, aceitam taxas de mortalidade e tempos de recuperação que seriam inadmissíveis numa situação clínica.

No Brasil, a partir de 1995, diversos relatos sobre o emprego da extrapolação alométrica interespecífica no cálculo de doses de drogas para contenção farmacológica de animais domésticos e selvagens foram apresentados em congressos, ou publicados em periódicos. Todos os relatos evidenciam a segurança do método, mesmo ao se trabalhar com animais potencialmente problemáticos e perigosos, como grandes carnívoros e elefantes (PACHALY, 1998).

A detomidina, 4-[(2,3-dimetilfenil)metil]-3H-imidazol, é indicada como sedativo para a espécie equina. É mais potente quando comparada com xilazina e romifidina, tanto para sedação como para analgesia em equinos, provavelmente por apresentar maior especificidade por receptores α -2. Os efeitos analgésicos e sedativos são similares aos da xilazina, porém com duração mais longa, quando esses fármacos são comparados em doses equipotentes (BARROS & DI STASI, 2012).

A cetamina, 2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)-cicloexanona, foi sintetizada em 1963 por Stevens, sendo usada pela primeira vez em humanos, em 1965, por Corssen e Domino. Essa fenciclidina lipossolúvel possui peso molecular de 238 daltons e pKa de 7,5 (STEVENS, 1963; REICH & SILVAY, 1989). Pode ser usada clinicamente na forma racêmica ou como isômero levo-rotatório (dextrocetamina). A dextrocetamina é considerada três a quatro vezes mais potente que o isômero dextro-rotatório (R- cetamina) para alívio da dor e em doses equianalgésicas, produz menos alterações psíquicas e agitação que as formas racêmica e dextro-rotatória (MARIETTA *et al.*, 1977; KOINIG, *et al.*, 2000). A dextrocetamina é duas

vezes mais potente que a forma racêmica para prevenir a sensibilização central da medula espinhal (JAKSCH *et al.*, 2002).

O azaperone é um tranquilizante neuroléptico da classe das butirofenonas muito utilizado em suínos. Seu mecanismo de ação é similar ao das fenotiazinas, mimetizando a ação do GABA. Os derivados butirofenônicos apresentam efeitos cardiovasculares que sugerem um bloqueio periférico do alfa-adrenoreceptor, muito similar aos fenotiazínicos (TRANQUILLI & GRIMM, 1996). Em anestesiologia, o sulfato de atropina é empregado com a finalidade de reduzir secreções do trato respiratório e das glândulas salivares, bem como para inibir os efeitos da estimulação vagal sobre os sistemas respiratório e cardiovascular (SOMA, 1971; SOMA & PENNEY, 1975). Age bloqueando o estímulo vagal induzido por respostas reflexas à tração de vísceras, à estimulação laríngea direta e o induzido por diversos agentes anestésicos e pré-anestésicos (SOMA & PENNEY, 1975; HOLZ *et al.*, 1994). O sulfato de atropina é um antagonista competitivo das ações da acetilcolina, com a qual compete por um sítio comum de ligação no receptor muscarínico (YAMAMURA & SNIDER *apud* BROWN & TAYLOR, 1996). Tem também uma ação broncodilatadora, relaxando a musculatura lisa bronquial e traqueal, aumentando assim o espaço morto anatômico, mas não produz alterações importantes na pressão sanguínea (SOMA & PENNEY, 1975). Diminui o peristaltismo, reduz a atividade secretora do trato digestivo (MASSONE, 1988) e, em muitas espécies animais, produz midríase (SOMA & PENNEY, 1975).

Além da escolha dos fármacos que serão utilizados na contenção farmacológica, o médico veterinário necessita determinar a dose a ser empregada. Quando não há informações farmacocinéticas e farmacodinâmicas disponíveis para determinada espécie, uma das alternativas mais seguras é realizar a extrapolação alométrica interespecífica, que permite calcular a quantidade de um fármaco para um exemplar com base na dose estabelecida para outra espécie animal previamente estudada, ajustando diferenças metabólicas e taxonômicas (PACHALY, 2006; FREITAS & CARREGARO, 2013).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia e segurança da contenção farmacológica de exemplares de *Cerdocyon thous* de cativeiro, com três protocolos de associação de fármacos: P1 – tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone; P2 – dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone; P3 – cetamina racêmica,

diazepam, detomidina, atropina e azaperone, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*), adultos, com peso entre 4,500 e 7,350 ($5,85 \pm 0,83$) kg, sendo nove machos e uma fêmea, pertencentes ao plantel do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Animais Silvestres (LAPAS), da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. O presente estudo foi autorizado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Uberlândia – UFU (nº 129/15) e SISBIO nº 46767-1.

Para a contenção farmacológica utilizou-se a associação de tiletamina e zolazepam (Zoletil® 50, Virbac do Brasil Indústria e Comércio Ltda, Jurubatuba, SP, Brasil), detomidina (Dormiun V®, Agener União Saúde Animal, São Paulo, SP, Brasil), atropina (Atropina 1% Fragra®, Mairiporã, SO, Brasil), dextrocetamina (Ketamin, Cristália, Itapira, SP, Brasil), cetamina racêmica (Dopalen Injetável, Ceva Santé Animale, Paulínia, SP, Brasil), diazepam (Diazepam, União Química Farmacêutica Nacional S/A, Embu-Guaçu, SP, Brasil) e azaperone (Des-Vet Distress Injetável, Biofarm Química e Farmacêutica Ltda, Jaboticabal, SP, Brasil). Os fármacos foram agrupados em três diferentes protocolos e cada animal foi submetido a todos os protocolos em intervalos de 30 dias. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone; P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone.

Para a reversão dos efeitos indesejáveis de bradicardia e bradpnéia utilizou-se a ioimbina (Ioimbina 1%, Drogavet Manipulação Veterinária Ltda, Curitiba, Paraná, Brasil) e o cloridrato de doxapram (Viviram-V®, Holliday-Scott S.A., Buenos Aires, Argentina) por via endovenosa, respectivamente. Como margem de segurança padronizada neste experimento e baseado nos valores normais de cães domésticos (*Canis lupus familiaris*) no que tange a frequência cardíaca (70 – 160 bpm) e a frequência respiratória (10 – 40 mpm), ficou instituído que o cachorro-do-mato que apresentasse a frequência cardíaca abaixo de 70 bpm e a frequência respiratória abaixo de 10 mpm, receberiam de pronto os fármacos. No caso da ioimbina, foi utilizada como modelo a dose de 0,11 mg/kg (VIANA, 2007), recomendada

para um cão de 10 kg. O cálculo do cloridrato de doxapram foi realizado com a dose de 1 mg/kg (VIANA, 2007), indicada para um cão de 10 kg (Quadro 1).

Quadro 1. Doses em mL dos fármacos Ioimbina 1% e Viviram-V® (cloridrato de doxapram), calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, indicadas para administração endovenosa na reversão dos efeitos indesejáveis de bradicardia e bradipnéia, respectivamente, de dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos, $5,85 \pm 0,83$ kg.

Fármacos	Antagonista de receptores adrenérgicos α_2	Analéptico
PESO (kg)	Dose de Ioimbina 1% (mL)	Dose de Viviram-V® (mL)
0,50	0,001	0,005
1,00	0,002	0,009
1,50	0,003	0,012
2,00	0,003	0,015
2,50	0,004	0,018
3,00	0,005	0,020
3,50	0,005	0,023
4,00	0,006	0,025
4,50	0,006	0,028
5,00	0,007	0,030
5,50	0,007	0,032
6,00	0,008	0,034
6,50	0,008	0,036
7,00	0,008	0,038
7,50	0,009	0,040
8,00	0,009	0,042
8,50	0,010	0,044
9,00	0,010	0,046
9,50	0,011	0,048
10,00	0,011	0,05

Previamente ao início da experimentação as avaliações clínicas foram realizadas para constatar a higidez dos animais. Foram avaliados o apetite e o tipo de dieta, ingestão de água, fezes (características, consistência e odor), urina (coloração, aspecto e odor), postura e marcha. Todos estes parâmetros foram avaliados macroscopicamente. Posteriormente os animais foram capturados (contenção farmacológica) e realizou-se o exame físico.

Os cachorros-do-mato foram submetidos a jejum alimentar e hídrico de 12 horas. Para a determinação das doses a administrada aos animais, foram utilizados os últimos registros das massas corporais de cada animal. Após a indução da contenção farmacológica, os espécimes foram pesados e, quando necessário, a dose inicial foi complementada.

A partir da massa corporal, as doses foram estipuladas por meio de extrapolação alométrica interespecífica. A taxa metabólica basal (TMB) foi calculada pela multiplicação de uma constante de proporcionalidade (K), com valor de 70 para *Cerdocyon thous*, e a massa corporal (M), em quilogramas, elevada a 0,75 ($TMB = K \times M^{0,75}$) (PACHALY, 2006; FREITAS & CARREGARO, 2013).

No caso da tiletamina e do zolazepam, foi utilizado como modelo a dose de 5,0 mg/kg (VIANA, 2007), indicada para um cão de 10 kg, enquanto o cloridrato de detomidina foi calculado a partir da dose modelo de 0,1 mg/kg (VIANA, 2007), recomendada para um equino de 500 kg. O cálculo do sulfato de atropina foi realizado com a dose de 0,04 mg/kg (VIANA, 2007), indicada para um cão de 10 kg. No caso do azaperone foi utilizada a dose de 2 mg/kg (VIANA, 2007) indicada para um porco de 100 kg e para a dextrocetamina foi utilizada a dose de 10 mg/kg (CRISÁLIA, 2015), indicada para um homem de 70 kg. A dose do diazepam foi determinada a partir da dose de 2 mg/kg (VIANA, 2007) indicada para um cão de 10 kg, e a da cetamina racêmica com a dose de 22 mg/kg (VIANA, 2007) indicada para um cão de 10 kg (Quadros 2 e 3).

Quadro 2. Doses em mL dos fármacos Zoletil/50® (tiletamina + zolazepam), Dormiun-V® (detomidina), Atropina 1%, Des-Vet® (azaperone), calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, indicadas para administração intramuscular na contenção farmacológica de dez cachorros-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos, pesando 4,500 e 7,350 kg.

Drogas	ANESTD	AGORECADRA2	Atropina	Neuroléptico
PESO (kg)	Zoletil®	Detomidina	Atropina	Azaperone
0,500	0,03	0,01	0,01	0,09
1,00	0,05	0,01	0,01	0,16
1,500	0,07	0,01	0,01	0,21
2,00	0,09	0,02	0,01	0,27
2,500	0,11	0,02	0,02	0,31
3,00	0,12	0,02	0,02	0,36
3,500	0,14	0,02	0,02	0,40
4,00	0,15	0,03	0,03	0,45
4,500	0,17	0,03	0,03	0,49
5,00	0,18	0,03	0,03	0,53
5,500	0,19	0,03	0,03	0,57
6,00	0,21	0,04	0,03	0,61
6,500	0,22	0,04	0,04	0,64
7,00	0,23	0,04	0,04	0,68
7,500	0,24	0,04	0,04	0,72
8,00	0,25	0,04	0,04	0,75
8,500	0,27	0,05	0,04	0,79
9,00	0,28	0,05	0,05	0,82
9,500	0,29	0,05	0,05	0,86
10,00	0,30	0,05	0,05	0,89

ANESTD – anestésico dissociativo; **AGORECADRA2** – agonista de receptores adrenérgicos alfa-2; **Zoletil®** - Dose de Zoletil® 166% (mL) (diluir em 1,5 mL); **Detomidina** – Dose de Detomidina 1% (mL); **Atropina** – Dose de Atropina 1,0% (mL); **Azaperone** – Dose de Azaperone 4% (mL).

Quadro 3. Doses em mL dos fármacos Ketamin® (dextrocetamina), Diazepam e Dopalen® (cetamina racêmica), calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, indicadas para administração intramuscular na contenção farmacológica de dez cachorros-domato (*Cerdocyon thous*) adultos, pesando 4,500 e 7,350 kg.

Drogas	ANESTD	Benzodiazepínico	ANESTD
PESO (kg)	Dextrocetamina	Diazepam	Cetamina Racêmica
0,500	0,11	0,04	0,11
1,00	0,18	0,07	0,18
1,500	0,24	0,10	0,24
2,00	0,30	0,12	0,30
2,500	0,35	0,14	0,35
3,00	0,41	0,16	0,41
3,500	0,46	0,18	0,46
4,00	0,50	0,20	0,50
4,500	0,55	0,22	0,55
5,00	0,59	0,24	0,59
5,500	0,64	0,26	0,64
6,00	0,68	0,27	0,68
6,500	0,72	0,29	0,72
7,00	0,77	0,31	0,77
7,500	0,81	0,32	0,81
8,00	0,85	0,34	0,85
8,500	0,89	0,35	0,89
9,00	0,92	0,37	0,92
9,500	0,96	0,38	0,96
10,00	1,00	0,40	1,00

ANESTD – anestésico dissociativo; **Dextrocetamina** - Dose de Dextrocetamina 5% (mL); **Diazepam** – Dose de Diazepam 5mg/mL 1% (mL); **Cetamina Racêmica** – Dose de Cetamina Racêmica 10% (mL).

Na diluição da tiletamina e do zolazepam, foi acrescentado ao frasco contendo 250 mg do composto liofilizado, 1,5 ml de água estéril, de forma que a concentração final foi de 166,6 mg/mL, proporcionando menores volumes.

Os cachorros-do-mato foram contidos fisicamente com o auxílio de um cambão. Após a definição das doses, os fármacos foram acondicionados em uma mesma seringa e administrados por via intramuscular profunda no membro pélvico direito. Os animais foram observados até apresentarem ataxia, decúbito lateral e perda total de consciência, e então retirados de seus recintos e encaminhados para avaliação no ambulatório local.

Imediatamente após a administração dos fármacos o horário foi anotado e os procedimentos seguintes foram registrados em termos de MPI. Os registros tiveram início aos cinco minutos após a constatação da perda de consciência e da RPE, sendo realizados a intervalos de 10 minutos até o início da recuperação de cada animal, momento em que o mesmo era acomodado em seu respectivo recinto, continuando a ser monitorizado até total recuperação.

Durante a contenção farmacológica, foram avaliados os parâmetros vitais de FC, em bpm, e FR, em mpm, TR, em °C e pSO₂ (Figura 1), por meio de um monitor de multiparamétrico (Digicare™LifeWindow™Lite, Digicare Biomedical Technology, Inc., Boynton Beach, Flórida, Estados Unidos da América) (Figura 2).

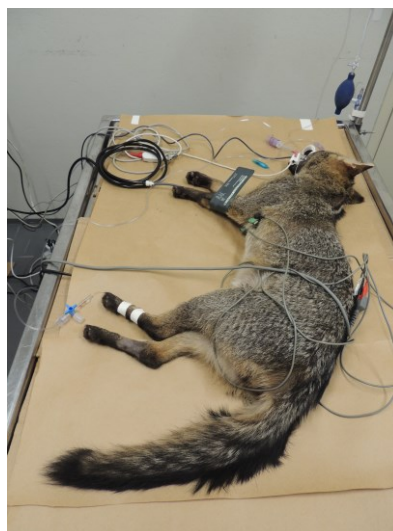


Figura 1. Imagem fotográfica de um cachorro-do-mato adulto (*Cerdocyon thous*), contido farmacologicamente pela associação: P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone; P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, conectado a sensores de um monitor de multi-paramétrico para avaliação de parâmetros vitas (LAPAS/UFU, Uberlândia, Brasil).



Figura 2. Imagem fotográfica de um monitor de multi-paramétrico (Digicare TMLifeWindowTMLite, Digicare Biomedical Technology, Inc., Boynton Beach, Flórida, Estados Unidos da América), Observando-se na tela as referências aos parâmetros de FC, FR, TR e SpO₂ aferidos durante a contenção de um cachorro-do-mato adulto (*Cerdocyon thous*), pela associação: P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone; P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica. (LAPAS/UFU, Uberlândia, Brasil).

Adicionalmente, avaliou-se a nocicepção por meio da compressão da segunda falange de um dígito dos membros torácico e pélvico esquerdos, com pinça hemostática. A força de pressão aplicada foi intensificada até a observação de reações por parte do animal, como movimentação dos membros e vocalização, ou até que se certificasse a presença da compressão do periósteo com o devido cuidado para não ocasionar nenhum tipo de lesão. A nocicepção foi considerada excelente na ausência de reações de sensibilidade, boa quando ocorreu reação dolorosa moderada com discreta resistência aos testes, e ruim quando a reação dolorosa fosse intensa e caracterizada por situações de evidente desconforto, como flexão total do membro, movimentação da cabeça e vocalização.

O miorrelaxamento foi monitorado pelo grau de rigidez extensora, pela resistência dos membros torácico e pélvico esquerdo à manipulação e pelo tônus muscular. O relaxamento era considerado excelente quando havia perda total do tônus muscular, com ausência de tremores e/ou rigidez, bom quando ocorreu moderada manutenção do tônus, e ruim quando o animal apresentou estado de catalepsia ou movimentação intensa.

Os estágios da contenção farmacológica foram determinados como latência, IPH e FPH, IR e RT, representados em minutos após a administração dos fármacos. A latência foi definida como o intervalo de tempo entre a injeção e a perda da RPE, ou seja, momento em que o animal assumia decúbito lateral e assim permanecia.

O IPH foi delimitado pela constatação da presença de sedação profunda, com intenso relaxamento muscular e ausência de resposta ao estímulo tátil. Nesse estágio os animais foram transferidos para o ambulatório uma vez que permitiam a manipulação de forma segura pela equipe executora.

O FPH foi definido pela percepção do início de recuperação da rigidez muscular ou de reações conscientes, como movimentação do bulbo ocular, do pavilhão auricular ou da língua. Para determinação do IR, considerou-se o retorno da RPE, com o posicionamento dos exemplares em decúbito esternal. A RT foi considerada no momento em que os cachorros-domato apresentaram deambulação normal, com capacidade de ficar em estação e caminhar.

Houve colheita de sangue em todos os animais através da punção da veia jugular direita com a utilização de uma seringa de 3 mL e agulha 25x7 mm e colheita de medula óssea em todos os animais através da inserção de uma agulha 40x12 mm acoplada posteriormente a uma seringa rosqueada de 5 mL no osso esterno próximo ao processo

xifoide. Durante o procedimento todos os animais foram mantidos em fluidoterapia com solução fisiológica (NaCl 0,9 %), fluxo de 5 ml/kg/h. Adicionalmente, aplicou-se uma pomada oftálmica (Epitezan[®], Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda, São Paulo, SP, Brasil) para evitar o ressecamento da córnea dos espécimes e a mesma foi reaplicada conforme a necessidade.

A estatística foi realizada por meio do programa Biostat 5.3 (AYRES *et al.*, 2007). Para as avaliações dos parâmetros fisiológicos de frequências cardíaca e respiratória, temperatura corporal e saturação parcial de oxigênio, bem como para comparação dos estágios de contenção entre os protocolos, foi realizada a Análise de Variância (ANOVA). Para determinar diferenças estatísticas significativas entre as médias de t0 e as demais aferições aplicou-se o teste de Tukey com 5% de significância. Para todos os parâmetros fisiológicos avaliados, t0 foi determinado como a primeira avaliação realizada 5 minutos após a perda da RPE pelo animal.

RESULTADOS

Em relação aos parâmetros vitais analisados, as médias obtidas com os três protocolos em diferentes intervalos de avaliação estão representadas na Figura 3. Não houve alteração significativa para os parâmetros fisiológicos de SPO₂ em nenhuma das associações avaliadas. Ao empregar o P1, observou-se que a FC apresentou valores estatisticamente inferiores aos 90 MPI, comparado a t0. No P2, a FR apresentou aumento significativo, ao se comparar os valores aos 30, 40 e 50 MPI, em relação a t0, bem como a TR aumentou significativamente a partir dos 70 MPI, até a última avaliação.

No emprego do P1, observou-se que nove (90%) animais alcançaram relaxamento muscular excelente em até 5 minutos após a administração dos fármacos. Um animal (10%) apresentou ausência de resposta nociceptiva aos 10 minutos de avaliação e o restante aos 5 minutos. Um (10%) único exemplar permaneceu todo o período de avaliação em relaxamento muscular bom, mas com ausência de resposta nociceptiva nos membros torácicos e pélvicos. Em contrapartida, um (10%) animal obteve relaxamento muscular excelente com presença de resposta nociceptiva em toda a avaliação. Um (10%) dos exemplares não apresentou nenhuma resposta à administração dos fármacos.

Com o P2, todos (100%) os animais atingiram relaxamento muscular excelente aos 5 minutos, assim como ausência de resposta nociceptiva, com exceção de um (10%) único exemplar que permaneceu com resposta ao estímulo nociceptivo de membro torácico e pélvico durante toda a avaliação. Em relação ao P3, aos 5 minutos nove (90%) animais apresentaram relaxamento muscular excelente e oito (80%) obtiveram ausência de resposta nociceptiva. Um (10%) cachorro-do-mato permaneceu com resposta nociceptiva nos embros e com relaxamento apenas moderado e um (10%) outro exemplar não obteve ausência de resposta nociceptiva.

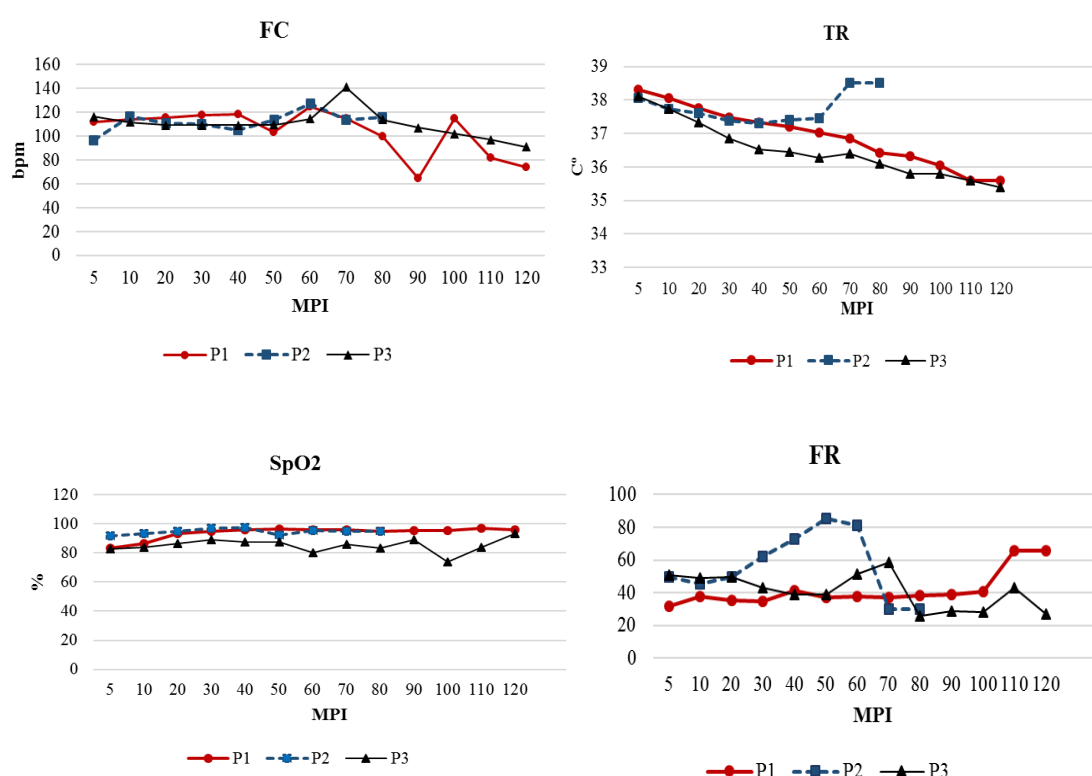


Figura 3. Médias de FC, em bpm, FR, em mmpm, TR, em °C, e SpO₂, em percentagem, de dez exemplares adultos de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*), contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone; P2: dextroetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone.

Observou-se grande variação no tempo de duração do relaxamento muscular bom a excelente e da ausência de resposta a estímulo nociceptivo, entre os animais avaliados com o mesmo protocolo. Não houve diferença entre os tempos de relaxamento muscular e ausência de resposta nociceptiva para membros torácicos (NMT) entre as associações. Houve diferença entre a resposta nociceptiva para os membros pélvicos (NMP) em relação aos protocolos. Os intervalos de duração de relaxamento muscular bom a excelente, bem como de duração da ausência de respostas nociceptiva estão representados no Quadro 4.

Quadro 4. Médias dos tempos de duração, em minutos, de relaxamento muscular bom a excelente e de ausência de resposta ao estímulo nociceptivo para membros torácicos (NMT) e pélvicos (NMP), de dez exemplares adultos de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*), contidos com diferentes fármacos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone; P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone.

	Relaxamento muscular	NMT	NMP
P1	52,78 ± 29,06 ^a	43,5 ± 37,05 ^a	44 ± 35,89 ^a
P2	30 ± 20,14 ^a	20,5 ± 20,67 ^a	19,5 ± 20,61 ^b
P3	49,44 ± 24,04 ^a	36 ± 29,89 ^a	35,5 ± 27,02 ^b

^{a,b,c}- Letras iguais dentro da mesma coluna indicam diferença estatisticamente insignificantes (p>0,05).

Em relação aos estágios avaliados de latência e IPH, não houve diferença estatística entre os protocolos. Entretanto, o FPH, bem como o IR e a RT apresentaram médias estatisticamente superiores com o uso do P1 (Quadro 5).

Quadro 5. Médias dos tempos, em minutos, de latência, IPH e FPH, IR e RT de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) contidos com diferentes fármacos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone; P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone; P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone.

	Latência	IPH	FPH	Início da Recuperação	Recuperação Total
P1	4,8 ± 2,04 ^a	9 ± 3,83 ^a	82,7 ± 25,13 ^a	106,5 ± 37,44 ^a	165,4 ± 51,99 ^a
P2	3,8 ± 1,93 ^a	5,1 ± 1,91 ^a	49,6 ± 21,29 ^b	52,4 ± 21,1 ^b	142,6 ± 47,29 ^b
P3	3 ± 1,56 ^a	6,9 ± 3,45 ^a	57,8 ± 23,45 ^b	68,6 ± 27,83 ^b	100,6 ± 32,66 ^b

^{a,b,c}- Letras iguais dentro da mesma coluna indicam valores estatisticamente iguais (p>0,05).

Todos os animais (100,00%) mantiveram os olhos abertos no decorrer da contenção farmacológica e apresentaram dilatação pupilar fixa. Com respeito à salivação, não foi observada sialorreia em nenhum dos animais (0,00%).

Aos 5 MPI alguns animais manifestaram reações adversas aos fármacos administrados, que estão descritas no Quadro 6 e 7, e quatro (40%) animais do P1 manifestaram condições emergenciais que demandaram medicação IV – quatro (40%) deles apresentaram severa bradicardia e receberam ioimbina, e outros dois (20%) destes quatros (40%) apresentaram bradipneia e receberam doxapram por via IV (Quadro 8), por apresentarem diminuição da frequência cardíaca e respiratória, respectivamente.

Quadro 6. Reações adversas segundo os sinais apresentados por dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*), contidos farmacologicamente pela associação de tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone (P1), dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (P2), cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (P3), conforme o tempo após a injeção (n=10).

PROTOCOLO	VÔMITO	MOVIMENTO DE PEDALAGEM		EXTENSÃO DOS MEMBROS		NISTAGMO	
		MA	MP	MA	MP	VD	V
P1	5 (50%)	4 (40%)	2 (20%)	0%	0%	0%	0%
P2	8 (80%)	3 (30%)	1 (10%)	6 (60%)	2 (20%)	1 (10%)	0%
P3	7 (70%)	1 (10%)	0%	3 (30%)	0%	0%	0%

MA – membro anterior; **MP** – membro posterior; **VD** – ventro dorsal; **V** – ventral.

Quadro 7. Reações adversas segundo os sinais apresentados por dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*), contidos farmacologicamente pela associação de tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone (P1), dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (P2), cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (P3), conforme o tempo após a injeção (n=10).

PROTOCOLO	REFLEXO DE TOSSE	RESPIRAÇÃO SUPERFICIAL	PTOSE DE 3ª PÁLPEBRA	AGITAÇÃO	TRISMO	OPISTÓTONO
P1	3 (30%)	1 (10%)	0%	0%	0%	0%
P2	0%	0%	3 (30%)	2 (20%)	1 (10%)	0%
P3	0%	0%	1 (10%)	0%	0%	1 (10%)

MA – membro anterior; **MP** – membro posterior; **VD** – ventro dorsal; **V** – ventral.

Quadro 8. Fármacos de emergência utilizados, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, na reversão dos efeitos indesejados (ioimbina) e na estimulação da respiração (cloridrato de doxapram), tendo como margem de segurança a FC abaixo de 70 bpm e a FR abaixo de 10 mpm, durante os procedimentos de contenção farmacológica com a utilização de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos, contidos farmacologicamente pela associação de tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone (P1).

IOIMBINA (EV)	DOXAPRAM (EV)
4 (40%)	2 (20%)

E.V. – endovenoso.

DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado em condições reais de trabalho relacionados à rotina de criatórios, centros de reabilitação e triagem, zoológicos e de centros de pesquisas, como captura, contenção, transporte, avaliação clínica, colheita de amostras de materiais biológicos (sangue, medula óssea), avaliação odontológica e outros procedimentos pouco invasivos de moderada duração em cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) de cativeiro.

Ainda que reduzido o número de animais utilizados, os resultados são bastante significativos pela uniformidade e devido à grande dificuldade de obtenção de exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) para qualquer tipo de pesquisa. Vale ressaltar que as entidades que mantêm estes animais os têm na sua grande maioria, em número baixo de indivíduos.

As associações de fármacos empregadas e o uso da extrapolação alométrica para o cálculo de suas doses foram as razões para a eficiência e a qualidade das contenções farmacológicas terem sido consideradas excelentes em dez (100%) animais do P2 e P3 e seis (60%) no P1. Esse método de cálculo para a definição das doses dos fármacos provou ser extremamente seguro, pois não se observaram acidentes ou mortes relacionadas aos fármacos ou suas doses, mesmo naqueles animais que necessitaram de algum tipo de intervenção.

Escolheram-se o cão doméstico, o porco, o cavalo e o homem como animal modelo para o cálculo das doses dos fármacos testadas porque para eles as doses já haviam sido previamente estabelecidas mediante estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos tradicionais. Essa escolha provou-se acertada, haja vista os resultados obtidos.

O método empregado para a administração das associações de fármacos mostrou-se simples, prático e plenamente eficaz. Tanto a mistura dos fármacos em uma mesma seringa quanto a injeção pela via intramuscular valorizaram o conceito de que um procedimento de anestesia de campo deve priorizar praticidade e facilidade na administração dos fármacos (SEDWICK, 1979). A via intramuscular permitiu a administração rápida e segura das associações de fármacos, coincidindo com os dados publicados por Beck (1976) e Sedgwick (1979, 1988), segundo os quais esta é a via mais indicada para animais selvagens.

A perda da RPE (latência), ou seja, da capacidade de recuperar a posição quadrupedal (IR) após o decúbito foi o principal indicativo da indução do estado de contenção farmacológica. Esta indução foi rápida, como geralmente ocorre na utilização de agentes dissociativos (BECK, 1976; WRIGHT, 1982; FOWLER, 1986). Em relação aos estágios avaliados de latência e IPH, não houve diferença estatística entre os protocolos. Entretanto, o FPH, bem como o IR e a RT apresentaram médias estatisticamente superiores com o uso do P1 (Quadro 4).

Todos os protocolos apresentados no Quadro 9 compreendem a modalidade anestésica de neuroleptoanalgesia, visto que todos empregam associação com opioides e seus antagonistas, ao contrário dos protocolos do presente estudo, que tratam da modalidade de neuroleptoanestesia, pois em todas as associações foi usado o neuroléptico azaperone.

Na neuroleptoanalgesia existe a associação de um analgésico opioide e um neuroléptico. O objetivo desta associação é conseguir uma analgesia profunda, depressão da reação a dor e proteção neurovegetativa. Na neuroleptoanestesia existe a perda da consciência. Isto é possível devido a associação de um anestésico geral (por exemplo, dextrocetamina e cetamina racêmica) a um opioide. A escassez de literatura referente a neuroleptoanestesia, na qual o fármaco neuroléptico utilizado é o azaperone, obriga a comparação com os resultados a outras modalidades anestésicas, e vale ressaltar que em todos os protocolos comentados, as doses foram calculadas em mg/kg, ao contrário do presente estudo, que utilizou o método de extrapolação alométrica interespecífica.

Quadro 9. Médias dos tempos, em minutos, de latência, IPH e FPH, IR, RT e PT de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cercopithecus thomasi*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone (ZDAA); P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (DDDA); P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (CDDAA), e dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.

ESPÉCIE	n	LATÊNCIA	IPH	FPH	IR	RT	PT	AF	ANT	PESQ
<i>C. thomasi</i> (P1)	10	4,8±2,04 ^a	9±3,83 ^a	82,7±25,13 ^a	106,5±37,44 ^a	165,4±51,99 ^a	xxxxx	ZDAA	xxxxx	1
<i>C. thomasi</i> (P2)	10	3,8±1,93 ^a	5,1±1,91 ^a	49,6±21,29 ^b	52,4±21,1 ^b	142,6±47,29 ^b	xxxxx	DDDA	xxxxx	1
<i>C. thomasi</i> (P3)	10	3±1,56 ^a	6,9±3,45 ^a	57,8±23,45 ^b	68,6±27,83 ^b	100,6±32,66 ^b	xxxxx	CDDAA	xxxxx	1
<i>P. leo</i>	20	7±2	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	70	BAM	NI ou NA	2
<i>U. americanus</i>	21	10	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	35	BAM	A ou N	3
<i>C. simum</i>	15	7,26	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	EADH	N	4
<i>C. simum</i>	16	7,53	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	EADHB	ND	4
<i>S. s. domestica</i>	11	3,6±1,4	xxxxx	55,8±25,1	90,9±32,5	114,8±36,6	xxxxx	CMT	xxxxx	5
<i>S. s. domestica</i>	11	11,2±4,14	xxxxx	58,2±21,8	71,9±24,2	94,5±29,1	xxxxx	AT	xxxxx	5
<i>S. s. domestica</i>	12	xxxxx	xxxxx	35	81	116	xxxxx	DBK	xxxxx	6
<i>S. s. domestica</i>	12	xxxxx	xxxxx	15	57	91	xxxxx	TZ	xxxxx	6
<i>U. americanus</i>	28	16,2	xxxxx	xxxxx	40	xxxxx	xxxxx	NalMed-A	A	7

IPH – início do período hábil, **FPH** – fim do período hábil, **IR** – início da recuperação, **RT** – recuperação total, **PT** – período de tratamento, **AF** – associação de fármacos, **ANT** – antagonista, **BAM** – Butorfanol-azaperone-medetomidina, **EADH** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase, **EADHB** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase-butorfanol, **CMT** – Cetamina-midazolam-tramadol, **AT** – Azaperone-tramadol, **DBK** – Azaperone-detomidina-butorfanol-cetamina, **TZ** ou **ZT** – Azaperone-tiletamina-zolazepam, **NalMed-A** – Nalbufina-medetomidina-azaperone, **NI** – Naltrexona-ioimbina, **NA** – Naltrexona-atipamezole, **A** – Atipamezole, **N** – Naltrexona, **ND** – Nalorfina-diprenorfina, **PESQ** – pesquisador, **1** – Souza *et al.* (2017), **2** – Semjonov *et al.* (2017), **3** – Wolfe *et al.* (2008), **4** – Wenger *et al.* (2007), **5** – Comasseto *et al.* (2014), **6** – Heinonen *et al.* (2009), **7** – Wolfe *et al.* (2016), **xxx** – dado não publicado ou não utilizado.

Em relação aos parâmetros vitais analisados, as médias obtidas com os três protocolos em diferentes intervalos de avaliação estão representadas na Figura 8. Não houve alteração significativa para os parâmetros fisiológicos de FC, FR, TR e SPO2 em nenhuma das associações avaliadas no presente experimento (Quadro 10, Quadro 11 e Quadro 12).

No presente estudo quatro (40%) animais apresentaram diminuição da FC, um (10%) aos 5 MPI, outro (10%) aos 10 MPI, outro (10%) aos 50 MPI e o outro (10%) aos 100 MPI,

quando contidos por meio do P1 (tiletamina-zolazepam-detomidina-atropina-azaperone), problema controlado após administração de ioimbina.

Para a SpO_2 , a comparação entre os protocolos não revelou diferença significativa. A análise de cada protocolo mostrou que não houve diferença entre os valores médios de SpO_2 . Os perfis foram considerados similares. A SpO_2 , embora não represente a quantidade correta de oxigênio disponível para os tecidos (NICHOLSON, 1996), reflete a porcentagem de hemoglobina saturada por oxigênio, determinando o grau de oxigenação tecidual (NUNES, 2002). Os valores ideais para cães ficam entre 92-99% (GUYTON & HALL, 1996). Os cachorros-do-mato não receberam nenhum tipo de suplementação de oxigênio antes, durante ou após as avaliações. Apesar dos valores ideais para cães domésticos serem de 92-99% podemos considerar que os valores obtidos (>80%) nos animais deste experimento encontrasse em uma faixa segura, com exceção do P3 aos 100 MPI, visto que não houve nenhuma alteração ao longo do período avaliado.

Quadro 10. Médias dos valores de FC em bpm, SpO₂ de dez exemplares de cachorro-domato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone (ZDAA); P2: dextroetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (DDDAA); P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (CDDAA). E dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.

ESPÉCIE	n	FC	SpO ₂	AF	ANT	PESQUISADOR
<i>C. thous</i> (P1)	10	112,2	91,8	ZDAA	xxxxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>C. thous</i> (P2)	10	113,3	94,1	DDDAA	xxxxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>C. thous</i> (P3)	10	114,2	85,5	CDDAA	xxxxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>U. americanus</i>	16	46,7±4,5	86,1±1,7	BAM	A ou N	Wolfe <i>et al.</i> (2008)
<i>U. americanus</i>	5	50,1±7,8	87,3±4,4	BAM	A ou N	Wolfe <i>et al.</i> (2008)
<i>U. americanus</i>	28	40	xxxxx	NalMed-A	A	Wolfe <i>et al.</i> (2016)
<i>C. simum</i>	15	79	xxxxx	EADH	N	Wenger <i>et al.</i> (2007)
<i>C. simum</i>	16	93	xxxxx	EADHB	ND	Wenger <i>et al.</i> (2007)
<i>S. s. domestica</i>	11	124,2±18,2	xxxxx	CMT	xxxxx	Comasseto <i>et al.</i> (2014)
<i>S. s. domestica</i>	11	142±20,7	xxxxx	AT	xxxxx	Comasseto <i>et al.</i> (2014)
<i>S. s. domestica</i>	12	120	xxxxx	DBK	xxxxx	Heinonen <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	12	120	xxxxx	TZ	xxxxx	Heinonen <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	6	126,8±9,2	96,4±0,7	GA	xxxxx	Flôres <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	6	125,4±10,2	96,2±0,7	GAD	xxxxx	Flôres <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	6	109,8±12,2	95,6±0,9	GAX	xxxxx	Flôres <i>et al.</i> (2009)

AF - Associação de fármacos, **BAM** – Butorfanol-azaperone-medetomidina, **EADH** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase, **EADHB** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase-butorfanol, **CMT** – Cetamina-midazolam-tramadol, **AT** – Azaperone-tramadol, **DBK** – Azaperone-detomidina-butorfanol-cetamina, **TZ** ou **ZT** – Azaperone-tiletamina-zolazepam, **NalMed-A** – Nalbufina-medetomidina-azaperone, **A** – Atipamezole, **N** – Naltrexona, **ND** – Nalorfina-diprenorfina, **xxx** – dado não publicado ou não utilizado.

No presente estudo dois (20%) animais apresentaram diminuição da FR, um (10%) aos 5 MPI e o outro (10%) aos 10 MPI, quando contidos por meio do P1 (tiletamina-zolazepam-detomidina-atropina-azaperone), sendo necessário o uso de analepsia respiratória pela administração de cloridrato de doxapram. Estes dois animais compõe os quatro animais descritos na diminuição da FC e que também foi administrado a ioimbina.

A FR dos leitões não diferiu entre os tratamentos (Azaperone-detomidina-butorfanol-cetamina e Azaperone-tiletamina-zolazepam; Cetamina-midazolam-tramadol e Azaperone-tramadol) ou alterou-se ao longo do tempo (HEINONEN *et al.*, 2009; COMASSETO *et al.*, 2014), respectivamente. Não houve diferença significativa entre grupos ou entre os tempos dentro de cada grupo de suínos (FLÔRES *et al.*, 2009) (Quadro 11).

Quadro 11. Médias dos valores de FR em mpm de exemplares de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone (ZDAA); P2: dextrocetamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (DDDAA); P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (CDDAA). E dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.

ESPÉCIE	n	FR	AF	ANT	PESQUISADOR
<i>C. thous</i> (P1)	10	41,6	ZDAA	xxxxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>C. thous</i> (P2)	10	55,4	DDDAA	xxxxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>C. thous</i> (P3)	10	46	CDDAA	xxxxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>P. leo</i>	20	15±4	BAM	NI ou	Semjonov <i>et al.</i> (2017)
<i>C. simum</i>	15	9	EADH	N	Wenger <i>et al.</i> (2007)
<i>C. simum</i>	16	12	EADHB	ND	Wenger <i>et al.</i> (2007)
<i>U. americanus</i>	28	9,5	NalMed-A	A	Wolfe <i>et al.</i> (2016)
<i>S. s. domestica</i>	11	59,2±14,7	CMT	xxxxx	Comasseto <i>et al.</i> (2014)
<i>S. s. domestica</i>	11	53±20,5	AT	xxxxx	Comasseto <i>et al.</i> (2014)
<i>S. s. domestica</i>	12	51,5	DBK	xxxxx	Heinonen <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	12	52	TZ	xxxxx	Heinonen <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	6	50±27	GA	xxxxx	Flôres <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	6	49,8±19,8	GAD	xxxxx	Flôres <i>et al.</i> (2009)
<i>S. s. domestica</i>	6	47±16	GAX	xxxxx	Flôres <i>et al.</i> (2009)

BAM – Butorfanol-azaperone-medetomidina, **EADH** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase, **EADHB** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase-butorfanol, **CMT** – Cetamina-midazolam-tramadol, **AT** – Azaperone-tramadol, **DBK** – Azaperone-detomidina-butorfanol-cetamina, **TZ** ou **ZT** – Azaperone-tiletamina-zolazepam, **NalMed-A** – Nalbufina-medetomidina-azaperone, **GA** – Azaperone-cloreto de sódio 0,9%, **GAD** – Azaperone-dexmedetomidina, **GAX** – Azaperone-xilazina, **NI** – Naltrexona-ioimbina, **NA** – Naltrexona-atipamezole, **A** – Atipamezole, **N** – Naltrexona, **ND** – Nalorfina-diprenorfina, **FR** – frequência respiratória (mpm); **AF** – associação de fármacos; **ANT** – antagonista; **xxx** – dado não publicado ou não utilizado.

A TR média dos animais decresceu progressivamente durante a contenção farmacológica. Quanto à expressiva diminuição observada na TR é importante mencionar que a maioria dos anestésicos causa hipotermia por inibição de mecanismos termorreguladores centrais e periféricos (HALL, 1978; WIXSON *et al.*, 1987). Obviamente, a imobilidade inibe diretamente a termorregulação ao inibir o tremor.

No presente experimento, apesar da severa hipotermia observada nos animais, durante o período de monitorização anestesiológica, não se observou mortalidade, e a recuperação após a contenção farmacológica ocorreu sem quaisquer percalços. Isto sugere que devam ser conduzidos estudos especialmente voltados à temperatura central de *Cerdocyon thous*, e suas variações. Quanto à causa preponderante da hipotermia observada nos animais, é possível supor que tenha sido devido à depressão provocada pelos dissociativos sobre o centro nervoso de termorregulação, mencionada por Wright (1982), Lin *et al.* (1978) e Wixson *et al.* (1987).

Semjonov *et al.* (2017) relatam que a TR de *P. leo* aumentou ligeiramente ao longo do tempo, mas permaneceu dentro de um intervalo aceitável. No presente estudo também houve um pequeno aumento no P2 em relação aos demais que houveram um decréscimo (Quadro 12).

A temperatura retal média de *U. americanus* foi de 38,3°C (WOLFE *et al.*, 2016), valores acima dos encontrados nos animais deste experimento e próximos do encontrados por Wolf *et al.* (2008) em *U. americanus* e Wenger, *et al.*, (2007) em *C. simum* (Quadro 12).

Quadro 12. Médias dos valores de TR em °C de dez exemplares de cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) adultos pesando $5,85 \pm 0,83$ kg, contidos farmacologicamente com três protocolos, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica. P1: tiletamina, zolazepam, detomidina, atropina e azaperone (ZDAA); P2: dextroretamina, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (DDDAA); P3: cetamina racêmica, diazepam, detomidina, atropina e azaperone (CDDAA). E dos demais experimentos conforme descrito na coluna ESPÉCIE e PESQUISADOR.

ESPÉCIE	n	TR	AF	ANT	PESQUISADOR
<i>C. thous</i> (P1)	10	37,3	ZDAA	xxxxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>C. thous</i> (P2)	10	37,7	DDDAA	xxxxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>C. thous</i> (P3)	10	37	CDDAA	xxxxx	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>P. leo</i>	20	38,2±0,7	BAM	NI ou	Semjonov <i>et al.</i> (2017)
<i>S. s. domestica</i>	11	39,1±0,4	CMT	xxxxx	Comasseto <i>et al.</i> (2014)
<i>S. s. domestica</i>	11	38,6±0,5	AT	xxxxx	Comasseto <i>et al.</i> (2014)
<i>U. americanus</i>	28	38,5	NalMed-A	A	Wolfe <i>et al.</i> (2016)
<i>U. americanus</i>	16	37,8	BAM	A ou N	Wolfe <i>et al.</i> (2008)
<i>U. americanus</i>	5	37,5	BAM	A ou N	Wolfe <i>et al.</i> (2008)
<i>C. simum</i>	15	39,3	EADH	N	Wenger <i>et al.</i> (2007)
<i>C. simum</i>	16	37,2	EADHB	ND	Wenger <i>et al.</i> (2007)

BAM – Butorfanol-azaperone-medetomidina, **EADH** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase, **EADHB** – Etorfina-azaperone-detomidina-hialuronidase-butorfanol, **CMT** – Cetamina-midazolam-tramadol, **AT** – Azaperone-tramadol, **NalMed-A** – Nalbufina-medetomidina-azaperone, **NI** – Naltrexona-ioimbina, **NA** – Naltrexona-atipamezole, **A** – Atipamezole, **N** – Naltrexona, **ND** – Nalorfina-diprenorfina, **TR** – temperatura retal (°C); **AF** – associação de fármacos; **ANT** – antagonista, **xxx** – dado não publicado ou não utilizado.

Os dados referentes a TR, FC e FR, tanto neste experimento como em outros em que animais selvagens necessitem ser sedados ou anestesiados para que se possa realizar a coleta de dados biológicos, devem ser interpretados de modo judicioso. Procedimentos de

investigação biomédica que dependam de captura e contenção prévias sempre estarão sujeitos às interferências do estresse.

O estresse “agudo”, relacionado à liberação de catecolaminas durante a realização de tais procedimentos, é capaz de alterar substancialmente os dados coletados. Atua da mesma forma o estresse “crônico”, devido ao cativeiro prolongado, sob condições inadequadas de manejo, em que ocorre hipercortisolemia crônica. O uso da palavra “normal”, portanto, está condicionado às necessidades de emprego e interpretação que se dá a tais valores. Para o presente experimento, considerou-se o tempo decorrido entre a captura e a administração da associação de fármacos como situação estressante e potencialmente capaz de induzir alterações nos dados vitais de TR, FC e FR basais.

A importância do estabelecimento de valores de referência para animais selvagens em suas condições ambientais naturais deve, evidentemente, ser enfatizada. Entretanto, dados obtidos em *Cerdocyon thous* durante o repouso e na ausência de qualquer fator que gere estresse, só seriam possíveis por meio de estudos com monitorização remota, e até hoje nunca foram feitos. A inexistência de referências bibliográficas sobre aqueles parâmetros e a impossibilidade de sua aferição previamente à administração da associação de fármacos impedem que se estabeleçam comparações e dificultam uma discussão mais abrangente de tais resultados.

A avaliação da nocicepção e do miorrelaxamento atribuindo-se a conceituação “excelente”, “bom” e “ruim” foi feita de maneira menos subjetiva possível, estabelecendo-se pontos específicos que deveriam estar presentes ou ausentes para atribuição dos conceitos. O método empregado para avaliação daqueles parâmetros mostrou-se simples e eficaz, bem como sua interpretação, tendo sido baseado em estudos para *Cuniculus (Agouti) paca* (PACHALY, 1992), *Dasyprocta azarae* (PACHALY *et al.*, 1998, 2014), *Eira barbara* (KOPROSKI *et al.*, 2009), *Panthera leo* (PACHALY *et al.*, 2011), *Panthera onca* (OSILHIRI JR *et al.*, 2012), *Nasua nasua* (PACHALY *et al.*, 2013), *Canis familiaris* (CIANCA *et al.*, 2014), *Felis catus* (ANDO *et al.*, 2015) e *Sphiggurus villosus* (KOPROSKI & PACHALY, 2015), com alterações destinadas a possibilitar maior exatidão.

Após a avaliação preliminar das reações aos testes de nocicepção, foi possível definir a qual dos testes um maior número de animais reagiu com manifestações de sensibilidade dolorosa, durante maior espaço de tempo. Com este critério mostrou-se que a avaliação da reação por meio da compressão (pinçamento) da segunda falange de um dígito dos membros

torácico e pélvico esquerdos, com pinça hemostática, avaliado aos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 e 120 MPI revelou-se o melhor método para interpretação judiciosa da nocicepção. Em consequência este parâmetro, juntamente com a reação à colheita de medula óssea, feita aos 20 MPI, e à punção venosa para colheita de sangue aos 25 MPI foram eleitos como padrão para avaliação da nocicepção obtida durante a contenção farmacológica. A escolha desses parâmetros e dos tempos de avaliação justifica-se em função do fato de os procedimentos médicos e de manejo realizados rotineiramente com exemplares de *Cerdocyon thous*, em sua maioria, terem duração menor que 30 minutos, e se iniciarem alguns minutos depois de observada a perda da RPE. Além disso, procedimentos de colheita de material biológico são processos dos quais comumente se indica a contenção farmacológica.

Alguns animais manifestaram reações adversas aos fármacos administrados ao longo da monitorização e que estão descritas nos Quadros 6 e 7.

Com a utilização do P1, P2 e P3, quatro (40%), três (30%) e um (10%), dos animais apresentaram movimento de pedalagem do MA e dois (20%) do P1 e um (10%) do P2 do MP; seis (60%) animais do P2 e três (30%) animais do P3 apresentaram extensão dos MA e dois (20%) do P2 dos MP; dois (20%) animais do P2 apresentaram agitação, um (10%) apresentou trismo e um (10%) do P3 apresentou opistótono. Segundo Stoskopf (1979), o cloridrato de cetamina é considerado um agente anestésico do tipo “dissociativo”, produzindo diferentes efeitos eletrofisiológicos em diferentes partes do sistema nervoso central. Compromete importantes áreas de associação da informação nociceptiva, deprimindo o sistema talamoneocortical e estimulando o sistema límbico e a substância reticular. O cloridrato de cetamina induz a ocorrência de catalepsia, estado caracterizado por graus variáveis de rigidez muscular (BECK, 1976; SAWYER *et al.*, 1977), com hipertonia, rigidez em extensão de membros e opistótono (MEYER JONES *et al.*, 1983). Alguns dos sinais descritos, como opistótono, movimentos de cabeça e estiramento das extremidades, podem ser devidos à excitação do sistema motor extrapiramidal (núcleo caudado) (KAYAMA & IWAMA, 1972). A ação pós-sináptica direta do cloridrato de cetamina, produzindo desequilíbrio na função dos receptores dopaminérgicos e muscarínicos, ou sua interferência com a ligação do cálcio e seus fluxos após a ativação por acetilcolina, também explicaria os efeitos sobre a musculatura esquelética (MEYER JONES *et al.*, 1983; REICH & SILVAY, 1989).

Um (10%) animal do P2 apresentou nistagmo VD, tal alteração também foi observada em felinos domésticos que apresentaram movimentos lentos de cabeça, olhos abertos,

nistagmo lento e dilatação pupilar, com reflexos fotomotores e corneanos preservados (SOMA & PENNEY, 1975; MEYER JONES *et al.*, 1983).

Um (10%) animal do P1 apresentou respiração superficial, segundo Spinoso *et al.* (2011) os efeitos sobre o SNC quando da administração dos agonistas de α_2 – adrenoreceptores são redução da frequência respiratória e do volume corrente e relaxamento da musculatura do trato respiratório superior.

Três (30%) animais do P1 apresentaram reflexo de tosse, Tatar *et al.* (1994) relatam que cães anestesiados ou sob estímulos mecânicos ou inalação de ácido cítrico na região traqueobrônquica apresentaram tosse em todos os casos, porém, na laringe, apenas 56,7% dos cães submetidos a um estímulo mecânico e 33,3% daqueles submetidos ao desafio de ácido responderam com tosse.

Quatro animais do P1 receberam a administração de fármacos de emergência, sendo que dois animais foram medicados com ioimbina 1% e cloridrato de doxapram e os outros dois com cloridrato de doxapram (Quadro 8) por apresentarem diminuição da frequência cardíaca e frequência respiratória, respectivamente.

Semjonov *et al.* (2017) não observaram vômito em nenhum dos *P. leo*. Quatro *P. leo* exibiram espasmos espontâneos nos primeiros 20 minutos de imobilização. Não foi observado apneia em qualquer um dos leões. No presente estudo a reação adversa presente em todos os protocolos foi o vômito. Totalizando uma porcentagem entre 50% e 80% dos animais. Os efeitos dos agonista de receptores α_2 sobre o sistema gastrointestinal são a supressão da salivação, das secreções gástricas e da motilidade gastrointestinal, e depressão do reflexo de deglutição, bem como emese, especialmente em cães e gatos (MUIR & HUBBEL, 1995).

Os episódios de vômito provavelmente foram desencadeados pelo cloridrato de detomidina, que é um agonista de receptores α_2 . Tais receptores estão presentes na zona deflagradora dos quimiorreceptores e no centro do vômito em maior número em gatos do que em cães (SPINOSA *et al.*, 2011). Apesar de induzir vômito na fase inicial alguns cachorros-do-mato apresentaram esta alteração na fase inicial, ao longo da monitorização e no retorno da contenção farmacológica. Este padrão irregular requer uma atenção especial no acompanhamento e monitoramento dos animais visto que o risco de sufocamento por falsa via é um risco presente.

CONCLUSÃO

O método alométrico de cálculo de doses mostrou-se eficaz, permitindo a extrapolação segura de doses do cão doméstico, do porco, do equino e do homem para *Cerdocyon thous*.

A associação de drogas proposta mostrou-se eficaz para a contenção por meios farmacológicos de *Cerdocyon thous*.

Com o P1, nove (90%) animais apresentaram ausência de resposta ao estímulo nociceptivo aos 5 MPI. No P2, apenas nove (90%) animais e no P3, apenas oito (80%) animais aos 5 MPI. Tal fato permite concluir que os Protocolos 1, 2 e 3 não são recomendados como métodos únicos para contenção de *Cerdocyon thous* que necessitem ser submetidos a procedimentos muito dolorosos.

Com o P1, nove (90%) animais atingiram relaxamento muscular “excelente”. No P2, dez (100%) animais e no P3, nove (90%) animais, todos aos 5 MPI. Não houve diferença significativa entre os tempos de relaxamento muscular e ausência de resposta nociceptiva entre as associações.

Todos os animais (100%) apresentaram recuperação satisfatória, apesar de prolongada, nos três protocolos, não observando óbitos. Os métodos estudados tiveram as características de segurança e eficiência que os tornam viáveis para a contenção farmacológica de *Cerdocyon thous*, tanto em zoológicos, criadouros, centros de triagem e de reabilitação. É muito importante, entretanto, frisar a necessidade de acompanhamento clínico de cada animal, em ambiente tranquilo e silencioso, até que recobre plenamente a capacidade ambulatoria.

Tendo em vista esses resultados, os métodos e protocolos estudados podem ser indicados para a contenção farmacológica de *Cerdocyon thous* que necessitem ser submetidos a procedimentos indolores, como a realização de exame físico e avaliação odontológica, ou procedimentos moderadamente dolorosos ou incômodos, como colheita de amostras de sangue, colheita de medula óssea e marcação com *microchip*. Portanto os protocolos de contenção farmacológica propostos não permitem a realização de procedimentos cirúrgicos.

COMITÊ DE ÉTICA

O presente estudo foi autorizado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Uberlândia – UFU (nº 129/15) e SISBIO nº 46767-1.

REFERÊNCIAS

ANDO, M. R. et al. **Novo método para contenção farmacológica e anestesia de campo em gatos domésticos (*Felis catus*), empregando a fórmula "ZAD-50" (Zoletil/50® + Atropina + Dormiu-V®).** Medvep – Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação, 13(43), 2015.

AYRES, M. et al. **BioEstat: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas.** Belém: Sociedade Civil Mamirauá, 364 p., p. 59-210, 2007.

BARROS, C.M.; DI STASI, LUIZ CLAUDIO. **Farmacologia veterinária.** Barueri, SP: Manole, p. 116, 2012.

BECK, C. C. **Vetalar (ketamine HCl): A unique cataleptoid anesthetic agente multispecies usage.** Journal of Zoo Animal Medicine, v. 7, n. 3, p. 11-38, 1976.

<https://doi.org/10.2307/20094371>

BRITO, H.F.V.; PACHALY, J.R.; LACERDA. **O Emprego de cloridrato de detomidina em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropina, na contenção de um puma (*Felis concolor*), com base em extrapolação alométrica.** In: I Jornada de Medicina de Animais Selvagens e de Pequenos Ruminantes do Cone Sul, (1995, Curitiba). Resumos... Curitiba, 16 p., p. 2, 1995.

BROWN, J.H.; Taylor, P. **Muscarinic receptor agonists and antagonists.** In: HARDMAN, J.G. et al. (Eds.). The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 9. ed., p. 1905, p. 150, 1996.

CIANCA, R. C. et al. **Novo método para contenção farmacológica e anestesia de campo em cães (*Canis familiaris*), empregando a fórmula "zad-50" (Zoletil/50® + Atropina + Dormiu-V®).** Medvep – Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação, 12(40), p. 150-158, 2014.

COMASSETO, F. et al. **Avaliação analgésica e sedativa de dois protocolos em suínos submetidos a orquiectomia.** Acta Scientiae Veterinariae, 42: 1212, 2014.

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. Ketamin – cloridrato de dextrocetamina – Solução Injetável – 50mg/mL. 2015. Disponível

em:<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9658062015&plAnexo=2930393>. Acesso em: 26 ago. 2017.

DORRESTEIN, G. M. **Metabolism, pharmacology and therapy**. In: Altman, R.B.; Clubb, S.L.; Dorrestein, G.M.; Quesenberry, K.(Eds.). *Avian medicine and surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1070 p., p. 661-670, 1997.

FLÔRES, F. N. et al. **Azaperone e sua associação com xilazina ou dexmedetomidina em suínos**. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 39, n. 4, jul, p. 1101-1107, 2009.

<https://doi.org/10.1590/S0103-84782009000400022>

FOWLER, M.E.; **Restraint**. In: **Zoo & wild animal medicine**. 2. ed., Philadelphia: W.B. Saunders, 1127 p., p 38-50, 1986.

FREITAS, G.C. & CARREGARO, A.B. **Aplicabilidade da extrapolação alométrica em protocolos terapêuticos para animais selvagens**. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 43, n. 2, p. 297-304, fev, 2013.

<https://doi.org/10.1590/S0103-84782013000200017>

GIBBONS, G., POKRAS, M.; SEDGWICK, C. **Allometric scaling in veterinary medicine**. *Australian veterinary practitioner*, 18(4): 160-4, Dec, 1988.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Transporte de oxigênio e de dióxido de carbon no sangue e em outros líquidos corporais**. In: GUYTON, A.C. *Tratado de fisiologia médica*, Rio de Janeiro: Interamericana, 9. ed., cap. 48, p. 465-474, 1997.

HALL GM. **Body temperature and anesthesia**. *British Journal of Anesthesia*, 50, 39-44, 1978.

<https://doi.org/10.1093/bja/50.1.39>

HEARD, D.J. **Anesthesia and analgesia**. In: In: Altman, R.B.; Clubb, S.L.; Dorrestein, G.M.; Quesenberry, K. (Eds.). *Avian medicine and surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1070 p., p. 661-670, 1997.

HEINONEN, M. L. et al. **Comparison of azaperone-detomidine-butorphanol-ketamine and azaperone-tiletamine-zolazepam for anaesthesia in piglets**. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36, p. 151-157, 2009.

<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00443.x>

HOLZ, P. et al. **Effects of atropine on medetomidine/ketamine immobilization in the gray wolf (*Canis lupus*)**. Journal of zoo and wildlife medicine, Lawrence, v. 25, n. 2, p. 209-213, jun. 1994.

JALANKA, H.H. **New α_2 -adrenocetor agonists and antagonists**. In: Fowler, M.E. (Ed.) Zoo & wild animals medicine – Current therapy. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 617 p., p 477-481, 1993.

JAKSCH, W. et al. **Perioperative small-dose S (+) - ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard-practice opioid infusions are used**. Anest Analg, 94:981-986, 2002.

<https://doi.org/10.1097/00000539-200204000-00038>

KOINIG, H. et al. **Analgesics effects of caudal and intramuscular S (+) - ketamine in children**. Anesthesiology, 93:976-980, 2000.

<https://doi.org/10.1097/00000542-200010000-00017>

KOPROSKI, L. et al. **Contenção farmacológica da irara (*Eira barbara* Linnaeus, 1758) pela associação de tiletamina, zolazepam, xilazina e atropina**. Medvep – Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação, 7(21), p. 238-242, 2009.

KOPROSKI, L. et al. **Contenção farmacológica do ouriço-cacheiro (*Sphiggurus villosus* Cuvier, 1823) pela associação de tiletamina, zolazepam, xilazina e atropina**. 39º Congresso da Sociedade de Zoológicos e Aquários do Brasil, Foz do Iguaçu, 2015.

LAPID. R., SHILO-BENJAMINI, Y. **Immobilization of Captive Nubian Ibex (*Capra nubiana*) with Butorphanol-Midazolam-Medetomidine or Butorphanol-Azaperone-Medetomidine and Atipamezole Reversal**. Journal of Zoo and Wildlife Medicine, 46(2), p. 291-297, 2015.

<https://doi.org/10.1638/2014-0202R1.1>

LIAN, M. et al. **Thiafentanil-Azaperone-Xylazine and Carfentanil-Xylazine Immobilizations of Free-Ranging Caribou (*Rangifer tarandus grant*) in Alaska, USA**. Journal of Wildlife Diseases, 52(2), pp. 327-334, 2016.

<https://doi.org/10.7589/2015-04-101>

LIN, M. T. et al. **Effect of ketamine on thermoregulation in rats**. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, v. 56, n. 1, p. 963-967, 1978.

<https://doi.org/10.1139/y78-153>

MADER, D.R. **Metabolic scaling of antibiotic dosages**. In: FRYE, F.L. (Ed.) Reptile care - Atlas of diseases and treatments, v. 2. Neptune City: T.F.H. Publications, 637 p., p. 632-633, 1991.

MARIETTA, M.P. et al. **On the pharmacology of the ketamine enantiomorphs in the rat**. J Pharmacol Exp Ther, 202:157-165, 1977.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária – farmacologia e técnicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 235, 1988.

MEYER, L. C. R. et al. **Thermal, cardiorespiratory and cortisol responses of impala (*Aepyceros melampus*) to chemical immobilization with four different drug combinations**. JI S.Afr.vet.Ass., 79(3), p. 121-129, 2008.

MICH, P. M. et al. **Evaluation of Intramuscular Butorphanol, Azaperone, and Medetomidine and Nasal Oxygen Insufflation for the Chemical Immobilization of White-tailed Deer, *Odocoileus virginianus***. Journal of Zoo and Wildlife Medicine, 39(3), p. 480-487, 2008.

<https://doi.org/10.1638/2007-0150.1>

MILLER, B. F. et al. **Butorphanol-azaperone-medetomidine for Immobilization of Captive White-Tailed Deer**. Journal of Wildlife Diseases, 45(2), p. 457-467, 2009.

<https://doi.org/10.7589/0090-3558-45.2.457>

MIKOTA, S.K.; PLUMB D. (2003). **Drug monographs index – Azaperone**. Acessado em 28 dez. 2004. Online. Disponível em: <http://www.elephantcare.org/Drugs/azaperon.htm>.

MUIR, W,W,; HUBBEL, J.A.E. **Handbook of veterinary anesthesia**. St. Louis: Mosby, 2. ed., p. 510, 1995.

NICHOLSON, A. **Monitoring techniques and equipment for small animal anaesthesia**. Australian Veterinary Journal, Brunswick, v. 74, n. 2, p. 114-123, 1996.

<https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1996.tb14809.x>

NUNES, N. **Monitoração da anestesia**. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia em cães e gatos. São Paulo: Roca, cap. 6, p. 64-81, 2002.

OSILHIRI JR, J. A. **Novo método para contenção farmacológica e anestesia de campo em onças-pintadas (*Panthera onca*), empregando a fórmula "ZAD" (Zoletil/100® + Atropina + Dormiun-V®) – Relato preliminar**. A Hora Veterinária, Ano 32, nº 189, setembro/outubro/2012.

PACHALY, J. R., BRITO, H.F.V. **Emprego do método de extrapolação alométrica no cálculo de protocolos posológicos para animais selvagens**. A hora veterinária, Porto Alegre, v. 20, n. 118, p. 59, novembro/dezembro, 2000.

PACHALY, J. R. **Estudo da utilização da associação cloridrato de cetamina, maleato de acetilpromazina e sulfato de atropina na contenção de *Agouti paca* Linnaeus, 1766 (Rodentia:Mammalia)**. Curitiba, 1992. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias)-Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná.

PACHALY, J.R. **Contenção da cutia, *Dasyprocta azarae* (Rodentia: Mammalia), pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina – Definição de protocolos posológicos individuais com base em extrapolação alométrica interespecífica**. Tese (Doutorado em Zoologia) – Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1998.

PACHALY, J. R. **Principais drogas empregadas na contenção farmacológica de animais selvagens**. Arquivos de ciências veterinárias e zoologia da UNIPAR, Umuarama, v. 3, n. 1, p. 87-94, 2000.

PACHALY, J. R. et al. **General anesthesia of an african lion (*Panthera leo* Linnaeus, 1758) with allometrically scaled doses of romifidine, tiletamine, zolazepam and atropine – Case report**. Arquivos de ciências veterinárias e zoologia da UNIPAR, Umuarama, v. 4, n. 2, p. 244, jul/dez. 2001

PACHALY, J. R. et al. **The use of romifidine hydrochloride associated to tiletamine, zolazepam, and atropine in the restraint and anesthesia of jaguars (*Panthera onca*) –**

Preliminary report. Arquivos de ciências veterinárias e zoologia da UNIPAR, Umuarama, v. 7, supl. 2004

PACHALY, J. R., PACHALY, E. M. V. **Novo método para contenção farmacológica e anestesia de campo em leões (*Panthera leo*), empregando a fórmula "ZAD" (Zoletil/100® + Atropina + Dormiu-V®) – Relato preliminar.** A Hora Veterinária, Ano 31, nº 181, maio/junho/2011.

PACHALY, J. R. et al. **Novo método para contenção farmacológica e anestesia de campo em quatis (*Nasua nasua*), empregando a fórmula "ZAD-50" (Zoletil/50® + Atropina + Dormiu-V®) – Relato preliminar.** A Hora Veterinária, Ano 33, nº 196, novembro/dezembro/2013.

PACHALY, J. R.; BRITO, H.F.V. **Interspecific allometric scaling.** In: FOWLER, M.E.; CUBAS, P.R. Biology, medicine and surgery of South American wild animals. Ames: Iowa University Press, p. 475-481, 2001.

<https://doi.org/10.1002/9780470376980.ch40>

PACHALY, J. R. **Terapêutica por extrapolação alométrica.** In: CUBAS, Z.S.; SILVA, J.C.R.; CATÃO-DIAS, J.L. Tratado de animais selvagens – Medicina veterinária. São Paulo: Roca, p. 1215-1223, 2006.

PACHALY, J. R. **Cetamina, Xilazina e Atropina, em Doses Calculadas por Extrapolação Alométrica Interespecífica, para Contenção Farmacológica da Cutia (*Dasyprocta azarae*).** Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR, Umuarama, v. 17, n. 1, p. 11-26, jan./mar. 2014.

REICH, D.L.; SILVAY, G. **Ketamine: in update on the first twenty-five years of clinical experience.** Can J Anaesth, 36:186-197p., 1989.

<https://doi.org/10.1007/BF03011442>

SEDGWICK, C. J.; POKRAS, M. A. **Extrapolating rational drug doses and treatment periods by allometric scaling.** In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ANIMAL HOSPITAL ASSOCIATION, 55., 1988, St Louis. Preceedings...St Louis: American Animal Hospitals Association, p. 156-161, 1988.

SEDGWICK, C.J. **Field anesthesia in stressed animals.** Modern Veterinary Practice, v. 60, n. 7, p. 531-537, 1979.

SEDGWICK, C.J. **Allometric scaling and emergency care: The importance of body size.** In: Fowler, M.E. (Ed.) *Zoo & wild animal medicine – Current therapy*. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 617 p., p. 34-37, 1993.

SEMJONOV, A. et al. **Evaluation of BAM (butorphanol-azaperone-medetomidine) in captive African lion immobilization (*Panthera leo*).** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* (2017), doi: 10.1016/j.vaa.2017.02.001.

<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2017.02.001>

SOMA, L.R. **Textbook of veterinary anesthesia.** Baltimore: Williams & Wilkins, p. 621, 1971.

SOMA, L.R.; PENNEY, B.E. **Sedation and general anesthesia.** In: CATCOTT, E.J. *Feline medicine and surgery*. Santa Barbara: American Veterinary Publications, 2. ed., p. 635, p. 527-549, 1975.

SPINOSA, H. S et al. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária.** 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 824p.

STEVENS, C.L. Belgium Pat 634. **Merck Index**, 208, 903p., 1963.

TATAR, M. et al. **Laryngeal and tracheobronchial cough in anesthetized dogs.** *Journal of Applied Physiology*, v. 76, n. 6, p. 2672-2679, 1994.

TRANQUILI, W.J.; GRIMM, K.A. **Pharmacology of drugs used for anesthesia and sedation.** *Vet. Clin. North Am.: Food An. Pract.*, v. 12, n. 3, p. 501-523, 1996.

[https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30387-X](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30387-X)

WIXSON, S. K. et al. **A comparison of pentobarbital, fentanyl-droperidol, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam anesthesia in adult male rats.** *Laboratory Animal Science*, v. 37, n. 6, p. 726-730, 1987.

WOLFE, L. L., GOSHORN, C. T., BARUCH-MORDO, S. **Immobilization of Black Bears (*Ursus americanus*) with a Combination of Butorphanol, Azaperone, and Medetomidine.** *Journal of Wildlife Diseases*, 44(3), p. 748-752, 2008.

<https://doi.org/10.7589/0090-3558-44.3.748>

WOLFE, L. L. et al. **Efficacy of a Low-Dosage Combination of Butorphanol, Azaperone,**

and Medetomidine (BAM) to Immobilize Rocky Mountain Elk. Journal of Wildlife Diseases, 50(3), p. 676-680, 2014.

<https://doi.org/10.7589/2014-02-026>

WOLFE, L. L. et al. **Chemical immobilization in American black bears using a combination of nalbuphine, medetomidine, and azaperone.** International Association for Bear Research and Management, Ursus 27(1), p. 1-4, 2016.

<https://doi.org/10.2192/URSUS-D-15-00018.1>

WENGER, S. **The Cardiopulmonary Effects of Etorphine, Azaperone, Detomidine, and Butorphanol in Field-Anesthetized White Rhinoceroses (*Ceratotherium simum*).** Journal of Zoo and Wildlife Medicine, 38(3), p. 380-387, 2007.

<https://doi.org/10.1638/2006-0038R.1>

WRIGHT, M. **Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine.** Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 180, n. 12, p. 1462-1471, 1982.

VIANA, F. A. B. **Guia terapêutico veterinário.** 3. Ed. Lagoa Santa: Gráfica e Editora CEM, 2007. 539p.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A execução desta Tese possibilitou a obtenção de conhecimento científico inédito, na espécie *Cerdocyon thous*, sobre a ação de drogas agonistas alfa₂-adrenérgicos e azaperone em uma associação de fármacos. Possibilitou também a avaliação da eficiência do sistema alométrico de cálculo de doses de drogas. Assim, contribuiu para a otimização das condições de trabalho dos profissionais que necessitam conter tais animais em criadouros, reservas de vida selvagem e parques zoológicos.

Adicionalmente, permitiu a aquisição de maior conhecimento a respeito dos aspectos biomédicos da espécie, especialmente no que tange a temperatura retal, frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação parcial de oxigênio dos animais submetidos à contenção farmacológica. Tais informações tem grande valor para os clínicos que necessitam dar assistência médica a tais animais.