

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA DE JACARÉ-
TINGA *Caiman crocodilus* LINNAEUS, 1758 COM
CETAMINA S (+) E CETAMINA RACÊMICA,
ISOLADA OU EM ASSOCIAÇÃO COM O
MIDAZOLAM**

Líria Queiroz Luz Hirano
Médica Veterinária

UBERLÂNDIA – MINAS GERAIS – BRASIL
Fevereiro de 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA DE JACARÉ-
TINGA *Caiman crocodilus* LINNAEUS, 1758 COM
CETAMINA S (+) E CETAMINA RACÊMICA,
ISOLADA OU EM ASSOCIAÇÃO COM O
MIDAZOLAM**

Líria Queiroz Luz Hirano

Orientador: Prof. Dr. André Luiz Quagliatto Santos

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

UBERLÂNDIA – MINAS GERAIS – BRASIL

Fevereiro de 2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

-
- H668c Hirano, Líria Queiroz Luz, 1985-
 Contenção farmacológica de jacaré-tinga *Caiman crocodilus*
 Linnaeus, 1758 com cetamina S (+) e cetamina racêmica, isolada
 ou em associação com o midazolam [manuscrito] / Líria Queiroz
 Luz Hirano. – 2011.
 55 f. : il.
- Orientador: André Luiz Quagliatto Santos.
 Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
 Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.
 Inclui bibliografia.
1. Farmacologia veterinária - Teses. I. Santos, André Luiz
 Quagliatto. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de
 Pós- Graduação em Ciências Veterinárias. III. Título.

CDU: 615:619

“O passado é história...
O futuro, um mistério...
Mas o hoje é uma dádiva,
por isso é chamado PRESENTE”
(Deepak Chopra)

Dedico àqueles que estiveram do meu lado de alguma forma,
principalmente aos meus pais e irmão pelo carinho,
aos animais por serem o motivo desse trabalho e
a Deus por me dar forças pra nunca desistir.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por tornar todos os meus esforços válidos, por me dar forças e oportunidades para trilhar caminhos e colocar na minha vida, pessoas que sempre me ajudaram a crescer.

Quero agradecer aos meus pais e meu irmão que são as pessoas mais importantes na minha vida. Obrigado por me apoiarem em todas as decisões, me entenderem diante das dúvidas e me ajudarem nas dificuldades, vocês sempre foram e serão a razão de todas as minhas conquistas. À Patty, Layla e Michael, por fazerem da minha vida uma grande festa e me lembrarem todos os dias o porquê eu amo tanto os animais.

Aos meus familiares e amigos, que mesmo distantes, se fazem presentes. Aos meus avós por serem a base da nossa família, aos tios e primos pelos momentos de diversão que passamos juntos e pelo carinho.

À 57ª turma de Veterinária da UFU pelas amizades que carregarei por toda a vida. À Ana Rita, Carmen, Fran, Karine, Leana, Maíra, ApS (Djey, Fran, Lívia, Ritinha, Roskinha, Tey, Vanessinha), Diego Biasi, Marcus Vinícius e todos aqueles que estão sempre comigo, por me mostrarem que amigos serão sempre amigos, independente da distância ou do tempo. Ao Marcelo por estar ao meu lado, me apoiar e cuidar de mim sempre que preciso.

Em especial, quero agradecer a todos os membros do LAPAS. Ao Carlim, Dona Fátima e Davi pelas conversas e ajuda. Ao Arthur, Cesinha, Dayane, Helô, Fabiana, Fabiano, Jéssica, Jerônimo, Jocasta, Jú, Lorena, Lucélia, Luiz, Mariana, Mariluce, Simone, Thaís e todos que fizeram ou fazem parte do laboratório, pelas coisas que aprendi não apenas do âmbito profissional, mas de amizade e companheirismo, e por me proporcionarem, sempre que possível, uma boa qualidade de vida.

Ao meu orientador e amigo Professor André, obrigado por tudo que me ensinou, pela paciência, confiança e apoio, não apenas no mestrado, mas também durante a graduação. Foi e é gratificante presenciar o crescimento e as conquistas do LAPAS e é muito bom sabermos que mesmo quando é

necessário partirmos, sempre teremos uma porta aberta onde seremos bem recebidos.

Enfim, agradeço a todos os professores da graduação e mestrado pela dedicação a nós alunos e à banca examinadora da dissertação, por se disponibilizar a favor do aprimoramento do conteúdo desse trabalho.

Muito Obrigada a todos...

SUMÁRIO

	Página
CAPÍTULO 1: CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	01
CAPÍTULO 2: CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA DE <i>Caiman crocodilus</i> LINNAEUS, 1758 (CROCODYLIA: ALLYGATORIDAE) COM A ASSOCIAÇÃO DE CETAMINA E MIDAZOLAM.....	16
CAPÍTULO 3: COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA CETAMINA RACÊMICA E CETAMINA S (+) EM <i>Caiman crocodilus</i> LINNAEUS, 1758 (CROCODYLIA: ALLIGATORIDAE).....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

a.C.– antes de Cristo

bpm- batimento por minuto

cm- centímetro

FC- frequência cardíaca

FR- frequência respiratória

GABA- ácido gama-aminobutírico

IBAMA- Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis

IM– intramuscular

IP– intra-peritoneal

kg– kilograma

µg- micrograma

mg– miligrama

mm- milímetro

mpm- movimento por minuto

MS-222- tricáína metano sulfonato

M-99- cloridrato de etorfina

% - por cento

TC- temperatura corporal

UFU– Universidade Federal de Uberlândia

RAN- Centro Nacional de Pesquisas e Conservação de Répteis e Anfíbios

t0- tempo zero

W- Watts

°C– grau Celsius

±- mais ou menos

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Página

Tabela 1. Classificação dos escores de avaliação de jacarés-tinga, contidos quimicamente com a associação de midazolam (2 mg/kg IM) e cetamina (20 e 40 mg/kg IM).....	22
--	----

CAPÍTULO 3

Tabela 1. Valores de frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR) e temperatura corporal (TC) no período pré (Pr) e pós anestésico (Po) de jacarés-tinga contidos quimicamente com cetamina racêmica (Grupo 1) e cetamina S (+) (Grupo 2), na dose de 20 mg/kg, por via intramuscular.....	39
---	----

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 2	Página
Figura 1. Avaliação da frequência cardíaca em exemplar de jacaré - tinga (<i>Caiman crocodilus</i>), por meio de um aparelho Doppler vascular portátil.....	21
Figura 2. Médias de início de ação (IA), duração do efeito ótimo (EO) e tempo de recuperação total (RE), em minutos, de <i>Caiman crocodilus</i> contidos farmacologicamente com as associações de midazolam 2 mg/kg + cetamina 20 mg/kg, IM (Grupo 1) e midazolam 2 mg/kg + cetamina 40 mg/kg, IM (Grupo 2). Médias seguidas por letras iguais não diferem estatisticamente (Teste U de Mann-Whitney, 5%).....	24
 CAPÍTULO 3	
Figura 1. Início de ação (IA), duração do efeito ótimo (EO) e tempo de recuperação total (RE), em minutos, de <i>Caiman crocodilus</i> contidos farmacologicamente com cetamina racêmica (Grupo 1) e cetamina S (+) (Grupo 2), ambas na dose de 20 mg/kg, por via intramuscular. Valores seguidos por letras iguais não diferem estatisticamente (Teste U de Mann-Whitney, 5%).....	38

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1 Aspectos Gerais dos Crocodilianos

Membros da classe Reptilia, subclasse Diapsida, ordem Crocodylia e subordem Archosauria, os crocodilianos se dividem em três famílias: Alligatoridae, Crocodylidae e Gavialidae (ZUG *et al.*, 2001). Esses três grupos se diferenciam basicamente pela morfologia do crânio e somam um total de 22 espécies reconhecidas, das quais 15 são exploradas comercialmente para o mercado de carnes exóticas e manufatura de artigos de vestimenta (SANTOS, 1997).

No Brasil, os representantes da família Alligatoridae são denominados genericamente de jacarés e são representados por três gêneros: *Caiman*, *Melanosuchus* e *Paleosuchus* (VASCONCELOS, 2005) e seis espécies: *C. crocodilus* (LINNAEUS, 1758), *P. trigonatus* (SCHNEIDER, 1801), *C. latirostris* (DAUDIN, 1802), *C. yacare* (DAUDIN, 1802), *P. palpebrosus* (CUVIER, 1807) e *M. niger* (SPIX, 1825) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HERPETOLOGIA, 2009). Entretanto, há divergências entre a classificação da espécie *Caiman yacare* e alguns autores a determinam como a subespécie *Caiman crocodilus yacare* (KING; BURKE, 1989).

Crocodiliano de porte médio, o jacaré-tinga, como é conhecido popularmente a espécie *Caiman crocodilus*, atinge até dois metros e meio de comprimento quando adulto e possui o corpo esverdeado, com manchas amarelas e cinzas. Esse réptil é encontrado no sul do México, América Central, Norte da América do Sul e apresenta hábitos oportunistas, fato que favorece a diversidade, abundância de dieta, e consequentemente, sua distribuição territorial (BRAZAITIS *et al.*, 1998; VILLELA, 2008).

Os jacarés possuem a fórmula dentária 19/19 e sua língua é presa ao assoalho da cavidade bucal, o que não permite movimentos significativos dessa estrutura (McILHENNY, 1935). Relativamente fracos, os músculos depressor mandibular e esternomandibular são os responsáveis pela abertura

da boca nesses animais, todavia, a musculatura envolvida em seu fechamento é formada pelos músculos temporal e pterigóides interno e externo, que conferem grande força a esse movimento, capaz de quebrar cascos de quelônios e ossos de grandes ruminantes (MADER *et al.*, 2006).

Todos os representantes da ordem Crocodylia apresentam um palato secundário que desloca as passagens de ar para a porção caudal da boca e um retalho cartilaginoso na entrada da traquéia que se mantém fechado entre as inspirações (ANDRADE *et al.*, 2006; HICKMAN *et al.*, 2006; MADER *et al.*, 2006). Esses dois mecanismos evitam a passagem de conteúdo líquido e sólido para o sistema respiratório, além disso, o jejum pré-anestésico não possui a função primária de prevenir uma falsa via causada pela regurgitação, como ocorre nos mamíferos, mas sim para diminuir o risco de compressão dos pulmões pela presença de grande volume estomacal (BENNET, 1991)

Anéis completos formam a traquéia dos crocodilianos, por esse fato, Bennet (1998) indica o uso de sondas orotraqueais desprovidas de balão de cuff para minimizar danos à mucosa causados por uma inflamação excessiva. Esses répteis, assim como os quelônios e iguanas, possuem um pseudodiafragma, que separa as cavidades torácica e abdominal, e muda de posição de acordo com a movimentação das vísceras, permitindo a entrada e saída de ar dos pulmões (BENNET, 1991, 1998).

A taxa metabólica dos reptilianos pode aumentar em condições de atividade extrema ou reduzir quando o animal permanece submerso na água por até quatro horas (BOLTON, 1980). Assim como os demais répteis, os jacarés são animais ectotérmicos e a temperatura corporal exerce grande influência sobre o metabolismo e, conseqüentemente, a cinética da maioria dos fármacos utilizados nesses animais (MOSLEY, 2005).

Temperatura ótima preferida é um termo que reflete a condição térmica ambiental à qual certa espécie está fisiologicamente adaptada, sendo que na maioria dos répteis, ela se situa entre 20 e 39,5 °C (WALLACH; HOESSLE, 1968). Por esse motivo, recomenda-se que em intervenções anestésicas, esses animais sejam mantidos em condições ambientais de temperatura ótima preferida até que ocorra total recuperação (BENNETT 1998; MALLEY 1997).

Pesquisas com exemplares do gênero *Caiman* relatam taxa de crescimento máximo em temperaturas entre 25 e 32 °C (MIRANDA *et al.*, 2002; PINHEIRO *et al.*, 1992) e taxa de passagem de cinco e 14 dias em condições térmicas de 30 °C e 15 °C, respectivamente (DIEFENBACH, 1975). Já Helmick *et al.* (2004) afirmam que a temperatura ótima para jacarés americanos é de 26 a 37 °C.

1.2 Atendimento clínico-cirúrgico de Crocodilianos

A aplicabilidade do conhecimento sobre clínica e cirurgia em répteis aumentou nos últimos anos, não apenas para a consulta de animais de companhia, mas também para atender a crescente demanda dos centros de pesquisa, instituições conservacionistas e criatórios comerciais (CARREGARO *et al.*, 2009). Os crocodilianos representam um grupo de répteis de grande atratividade para as coleções de zoológico, devido ao seu tamanho, facilidade de manejo e resistência a enfermidades (JACOBSON, 1984).

Desde 1200 a.C., os aligatores do gênero *Caiman* são explorados pelo homem em sua alimentação, medicina e manufaturas de acessórios e artigos de vestimentas (LATHRAP, 1973). Em geral, há três tipos de criatórios comerciais de crocodilianos no mundo: “wild harvest” - manejo extensivo na natureza por extração e monitorada por entidades públicas, “ranching” - extração de ovos ou filhotes e manutenção no criatório até o tamanho de abate e “farming” - criação de todas as fases de vida dos exemplares (CAMPOS *et al.*, 1994).

Casos de trauma são os motivos mais comuns de atendimento clínico e cirúrgico de crocodilianos, dentre eles, em cativeiro reporta-se principalmente lesões provocadas por presas vivas e brigas com companheiros de recinto. Em relação aos animais de vida livre, a casuística mais comum envolve mordidas de cães e acidentes com veículos (WELLEHAN; GUNKEL, 2004).

1.3 Anestesia em Répteis

A utilização de anestésicos em répteis é importante não apenas para procedimentos cirúrgicos, mas também para a contenção farmacológica. O estresse causado a esses animais durante a manipulação associado a uma sedação e um relaxamento muscular deficientes, pode causar queda na pressão sanguínea, hipoxemia e hipercapnia (BENNET, 1998). Além disso, esses animais possuem componentes neurológicos associados a respostas a estímulos nociceptivos e mecanismos endógenos para a modulação da dor, fato que reforça a necessidade da analgesia em intervenções dolorosas (HEARD, 2001).

Há carência de informações quanto aos fármacos, suas doses, efeitos colaterais e técnicas que garantam segurança e analgesia aos répteis (GUIRRO *et al.*, 2010). Na busca de ampliar as opções anestésicas para esses pacientes, profissionais da área utilizam métodos diversos para definir o intervalo de administração, a via e quantidade ideais do fármaco.

O método de extrapolação alométrica proporciona doses para diferentes espécies animais a partir do peso metabólico, que é calculado através da massa corporal e constante de energia, de valor dez para os representantes da classe Reptilia (SEDGWICK, 2001; ABOU-MADI, 2008). Entretanto, Pachaly (2006) afirma que essa técnica não é indicada para répteis, uma vez que esse grupo denota enorme diversidade, apresenta a característica peculiar da ectotermia e não há dados confiáveis sobre o metabolismo da grande maioria das espécies.

Em pesquisa realizada junto a médicos veterinários acerca de procedimentos clínicos e cirúrgicos realizados em répteis, 88,8% dos profissionais relataram a utilização preferencial da anestesia inalatória, principalmente com o agente isoflurano. Dentre os anestésicos injetáveis, os mais utilizados foram a cetamina, propofol e o butorfanol, além disso, as principais complicações durante as intervenções envolveram a presença de depressão respiratória, dificuldade do monitoramento da profundidade anestésica, tempo de recuperação prolongado e hipotermia (READ, 2004).

A anestesia inalatória possui como sua maior vantagem a segurança, uma vez permite um maior controle da profundidade anestésica e,

consequentemente, um tempo de recuperação menor. Entretanto, Bennet *et al.* (1998) alertam para a necessidade do uso de aparelhos específicos, risco de poluição do ambiente de trabalho e, no caso dos répteis, um possível prolongamento no tempo de indução causado pela capacidade de apnéia desses animais.

Segundo Jacobson (1984), a via intramuscular demonstra segurança, facilidade de aplicação e a possibilidade de utilização por dardo anestésico, porém, há dificuldade na monitoração da profundidade da anestesia e determinação do tempo de recuperação. O autor ressalta ainda que não existe um agente único que seja ideal para todas as situações e a escolha da droga dependerá do custo, número e tamanho dos animais, viabilidade e tipo de procedimento.

Um estudo em *Chelydra serpentina* comparou os efeitos anestésicos do isoflurano 5% e da associação de cetamina e midazolam. Observou-se que o tempo de indução com os agentes injetáveis foi menor quando comparado com o inalatório e que aos 90 minutos, o isoflurano não havia proporcionado anestesia cirúrgica (BIENZLE; BOLD, 1992).

A importância de jejum alimentar e do uso de parassimpatolíticos nos répteis antes da anestesia ainda é pouco explicitada. Schildger *et al.* (1993) reportaram que a salivação e regurgitação em répteis são raras e que a bradicardia ocorre apenas em estágios excessivamente profundos da anestesia.

De acordo com Bennett (1991), os parâmetros que podem ser avaliados para determinar a profundidade anestésica em répteis são o reflexo corneal, reação postural de endireitamento, capacidade de retração de cauda, língua e membros, temperatura corporal e frequências cardíaca e respiratória. O autor considera que a anestesia cirúrgica está presente quando há ausência de reação postural de endireitamento e incapacidade de retração de cauda e membros, entretanto, as ausências de reflexo corneal e retração da língua são qualificadas como sinais de anestesia excessivamente profunda.

Equivalente ao que ocorre em mamíferos, quatro estágios de anestesia podem ser observados nos indivíduos da classe Reptilia. O estágio I é

caracterizado por movimentos voluntários lentos, ausência de relaxamento muscular, reação postural de endireitamento positiva e presença de resposta ao estímulo doloroso, enquanto no segundo estágio observam-se poucos movimentos espontâneos, relaxamento muscular moderado e dificuldade na reação postural de endireitamento. O estágio III, considerado o estágio de anestesia cirúrgica, caracteriza-se pelas ausências de movimentos e resposta a estímulos nociceptivos, além de reação postural de endireitamento negativa. No último estágio, verifica-se uma resposta tóxica do paciente ante o anestésico, condição essa que deve ser revertida rapidamente, pois pode levar ao óbito (MALLEY, 1997).

1.4 Anestesia e contenção química em crocodilianos

A maior parte dos trabalhos que discorrem sobre a anestesia em crocodilianos é antiga, envolve poucos animais e relata apenas a dosagem dos fármacos e as vias de administração empregadas, sem mencionar a monitoração anestésica ou de parâmetros fisiológicos (LLOYD, 1999; MESSEL; STEPHEN, 1980; MORGAN-DAVIES, 1980). Em trabalhos recentes com a espécie *Alligator mississippiensis*, Carr *et al.* (2009) e Eme *et al.* (2010) utilizaram o isoflurano em diferentes concentrações durante a indução e entre 1 e 2% na manutenção, obtendo rápida recuperação dos animais, porém sem explicitar os demais períodos anestésicos.

Os relaxantes musculares são considerados por Jacobson (1984) como os agentes mais efetivos para crocodilianos de grande porte. O cloreto de succinilcolina foi utilizado em exemplares de *Alligator mississippiensis*, *Crocodylus palustris*, *Crocodylus porosus* e *Crocodylus johnstoni*, em doses de 0,33 a 5,0 mg/kg, com presença de relaxamento muscular total em até cinco minutos e tempo de recuperação variados. Entretanto, autores afirmam que esse fármaco possui desvantagens devido a variabilidade de dosagens, tempos de indução e recuperação longos e ocasionalmente, levar a óbitos (BRISBIN, 1966; KLIDE; KLEIN, 1973).

Doses de 1,0 a 1,25 mg/kg de trietiodeto de galamina foram avaliadas em *Crocodylus niloticus*, de vida livre e cativeiro, por Loveridge (1979) que

documentou a presença de ataxia inicial e imobilização completa em até 30 minutos após a injeção. O autor relata que a administração do antagonista neostigmina metilsulfato na dose de 0,25 mg/animal permitiu um tempo de recuperação de cinco minutos.

Exemplares de *Alligator mississippiensis* foram anestesiados com 4 mg/kg de atracúrio associado ao diazepam, um benzodiazepínico, na dose de 0,4 mg/kg e demonstraram tempo de indução de 38,8 minutos e recuperação aos 316,9 minutos. Aproximadamente 28 minutos após a indução, observou-se apnéia em 62,5 % dos animais, que foram ventilados manualmente durante 60 a 495 minutos, até retornarem sua respiração espontânea (CLYDE *et al.*, 1994).

Completo relaxamento muscular foi obtido com o uso do barbitúrico pentobarbital sódico em *Alligator mississippiensis* e exemplares do gênero *Caiman*, nas doses de 1,6 a 15,4 mg/kg IM. O estado de tranquilização dos animais foi alcançado gradualmente, com período de incoordenação e perda de equilíbrio e o tempo de recuperação ocorreu em tempos variados (BRISBIN, 1966; KLIDE; KLEIN, 1973).

O propofol, um composto fenólico, foi usado para anestesia cirúrgica em *Caiman crocodilus*, mas sem a menção de parâmetros de monitoramento anestésicos (DIVERS, 1996). Anestésico sintético, a tricaína metano sulfonato (MS-222) foi aplicada em *Alligator mississippiensis* nas doses de 18 a 20,4 mg/kg com completo relaxamento muscular após dez minutos da injeção mas o tempo de recuperação foi longo (dez horas) (BRISBIN, 1966).

Doses variadas do narcótico cloridrato de etorfina (M-99) foram usadas nas diferentes espécies de crocodilianos. Para *Caiman crocodilus*, 44 mg/kg proporcionaram tempo de indução de 11 minutos e recuperação de 45 minutos (WALLACH; HOESSLE, 1970), enquanto doses de 0,03 a 3,1 mg/kg IM, foram efetivas em *Alligator mississippiensis* (BRISBIN, 1966). Estudos anestésicos com jacarés americanos jovens anestesiados com medetomidina, um alfa2 adrenérgico, documentaram severa bradicardia e bradpnéia ou apnéia (SMITH *et al.*, 1998a,b).

Alguns estudos foram realizados com anestésicos dissociativos em crocodilianos, isolados ou em associação com outros fármacos. O cloridrato de fenciclidina em doses de 11 e 12 mg/kg foi utilizado em *Alligator mississippiensis* jovens, com tempo de indução de aproximadamente uma hora e recuperação de seis a sete horas (BRISBIN, 1966). A cetamina foi testada isoladamente em *Alligator mississippiensis*, nas doses de 45 a 70 mg/kg e observou-se inconsciência por até 20 minutos e ausência de relaxamento muscular (TERPIN *et al.*, 1978).

Ao associar diferentes doses de medetomidina à cetamina, Heaton-Jones *et al.* (2002) observaram duração de relaxamento muscular de 111,7 minutos para jovens e 160,9 minutos em adultos. O tempo de indução foi de aproximadamente 23,1 minutos e o de recuperação de 36 minutos. Relatou-se uma anestesia segura, de fácil administração, com ausência de depressão cardíaca e rapidamente revertida com administração de atipamezole. Já a xilazina a 1,0 mg/kg, IM e 20 mg/kg IP, aplicada minutos antes da cetamina a 20 ou 50 mg/kg IM, em *Crocodylus niloticus* induziu anestesia cirúrgica (IDOWU, AKINRINMADE, 1986; MÉDINA *et al.*, 2004).

O uso de tiletamina com zolazepam a 15 mg/kg IM não promoveu perda completa da reação postural de endireitamento em *Alligator mississippiensis*, entretanto, esse se tornou bastante lento. Os animais apresentaram diminuição de resposta agressiva após pinçamento, lentidão de locomoção e comportamento de fuga reduzido (CLYDE *et al.*, 1994).

1.5 Objetivo geral

Esse trabalho teve como objetivo avaliar a contenção farmacológica de *Caiman crocodilus* com diferentes protocolos com agente dissociativo, em relação aos tempos de ação, presença de efeitos adversos e alterações fisiológicas.

REFERÊNCIAS

ABOU-MADI, N. Anesthesia and analgesia of small mammals. In: GLEED, R. D.; LUDDERS, J. W. **Recent advances in veterinary anesthesia and analgesia: companion animals**. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2006.

ANDRADE, M. B.; BERTINI, R. J.; PINHEIRO, A. E. P. Observations on the palate and choannae structures in Mesoeucrocodylia (Archosauria, Crocodylomorpha): Phylogenetic implications. **Revista Brasileira de Paleontologia**, Porto Alegre, v. 9, p. 323-332, 2006.

BENNETT, R. A. A review of anesthesia and chemical restraint in reptiles. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 22, n. 3, p. 282-303, 1991.

BENNETT, R. A. Reptile anesthesia. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, New York, v. 7, n. 1, p. 30-40, 1998.

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

BOLTON, M. Crocodile management in Papua New Guinea. **World Animal Review**, Lanham, v. 34, p. 15-22, 1980.

BRAZAITIS, P.; YAMASHITA, C.; REBELO, G. The Caiman trade. **Scientific American**, New York, v. 278, n. 3, p. 70-76, 1998.

BRISBIN, I. L. Reactions of the American alligator to several immobilizing drugs. **Copeia**, Miami, v. 1966, n. 1, p. 129-130, 1966.

CAMPOS, Z.; MOURÃO, G.; COUTINHO, M. Propostas de pesquisa e manejo para o jacaré do Pantanal, *Caiman crocodilus yacare* (Daudin, 1802). In: LARRIERA, A.; IMNHOF, A.; VON FINCK, M. C.; COSTA, A.L.; TOURN, S. C. (org.). **Memórias del IV Workshop sobre conservacion y manejo del yacare overo *Caiman latirostris***. Santa Fé, Argentina, 1994.

CARR, C. E.; SOARES, D.; SMOLDERS, J.; SIMON, J. Z. Detection of Interaural Time Differences in the Alligator. **The Journal of Neuroscience**, Washington, v. 29, n. 25, p. 7978 –7982.

CARREGARO, A. B.; CRUZ, M. L.; CHERUBINI, A. L.; LUNA, S. P. L. Influência da temperatura corporal de cascavéis (*Crotalus durissus*) submetidas à anestesia com cetamina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 29, n. 12, p. 969-973, 2009.

CLYDE, V. L.; CARDEILHAC, P. T.; JACOBSON, E. R. Chemical restraint of american alligators (*Alligator mississippiensis*) with atracurium or tiletamine-zolazepam. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 25, n. 4, p. 525-530, 1994.

DIEFENBACH, C. O. Gastric function in *Caiman crocodiles* Rates of gastric digestion and gastric mobility as a function of temperature. **Comparative Biochemistry and Physiology**, London, v. 51A, p. 259-265, 1975.

DIVERS, S. J. The use of propofol in reptile anesthesia. **Annual Proceedings of Association of Reptilian and Amphibian Veterinarians**, p. 57–59, 1996.

EME, J.; GWALTHNEY, J.; OWERKOWICZ, T.; BLANK, J. M.; HICKS, J. W. Turning crocodilian hearts into bird hearts: growth rates are similar for alligators with and without right-to-left cardiac shunt. **The Journal of Experimental Biology**, Cambridge, v. 213, p. 2673-2680, 2010.

GUIRRO, E. C. B. P.; CUNHA, O.; SANTOS, A. P.; TOFFANETTO, L.; MOREIRA, N. Anestesia balanceada em lagarto-teiú (*Tupinambis merianae*): relato de caso. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v. 11, n. 2, p. 458-460, 2010.

HEARD, D. J. Reptile anesthesia. **Journal of veterinary analgesia and anaesthesia**, West Midlands, v. 4, p. 83-117, 2001.

HEATON-JONES, T. G.; KO, J. F. H.; HEATON-JONES, B. S. Evaluation of medetomidine–ketamine anesthesia with atipamezole reversal in american alligators (*Alligator mississippiensis*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 33, n. 1, p. 36–44, 2002.

HELMICK, K. E.; PAPICH, M. G.; VLIET, K. A.; BENNETT, A.; JACOBSON, E. R. Pharmacokinetics of enrofloxacin after single-dose oral and intravenous administration in the american alligator (*Alligator mississippiensis*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 35, n. 3, p. 333–340, 2004.

HICKMAN, C. P. Jr.; ROBERTS, L. S.; LARSON, A.; I'ANSON, H.; ISENHOUR, D. J. Amniote origins and reptilian groups. In: HICKMAN, C. P. Jr. **Integrated Principles of Zoology**, 30. ed. New York: Higher education, cap. 26, p. 547-567, 2006.

IDOWU, A. L.; AKINRINMADE, J. F. Xylazine and ketamine anaesthesia in captive Nile crocodile (*Crocodylus niloticus*). **Tropical Veterinarian**, Ibadan, v. 4, p. 139 – 142, 1986.

JACOBSON, E. R. Immobilization, blood sampling, necropsy techniques and diseases of crocodilians: a review. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 15, n. 1, p. 38-45, 1984.

KING, F. W.; BURKE, R. L. **Crocodilian, tuatara, and turtle species of the word**. Washington: Association of Systematics Collection, 1989. 216p.

KLIDE, A. M.; KLEIN, L. V. Chemical restraint of three reptilian species. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 4, p. 8-11, 1973.

LATHRAP, D. W. Gifts of the Caiman: some thoughts on the subsistence basis of Chavín. In: LATHRAP, D. W.; DOUGLAS, J. **Variation in Anthropology: Essays in Honor of John C. McGregor**. Illinois: Illinois Archaeological Survey, p. 91-105, 1973.

LLOYD, M. L. Crocodilian anesthesia. In: FOWLER, M. E.; MILLER, R. E. **Zoo and Wild Animal Medicine**, Current Therapy. 4. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co., cap. 18, p. 205–216, 1999.

LOVERIDGE, J. P. The immobilization and anaesthesia of crocodilians, **International Zoo Yearbook**, Oxford, v. 19, p. 103-112, 1979.

MADER, D. R. **Reptile Medicine and Surgery**. 2. ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2006. 547p.

MALLEY, D. Reptile anaesthesia and the practicing veterinarian. **In Practice**, London, v. 19, p. 351-368, 1997.

McILHENNY, E. A. **The alligator's life history**. Boston: The Christopher's Publishing House, 1935. 177p.

MÉDINA, M.; REPÉRANT, J.; WARD, R.; MICELI, D. Presumptive FMRF-amide-like immunoreactive retinopetal fibres in *Crocodylus niloticus*. **Brain Research**, San Diego, v. 1025, n. 1-2, p. 231-236, 2004.

MESSEL, H.; STEPHEN, R. Drug immobilization of crocodiles. **Journal of Wildlife Management**, Bethesda, v. 44, p. 295–296, 1980.

MIRANDA, M. P.; MORAES, G. V.; MARTINS, E. N.; MAIA, L. C. P.; BARBOSA, O. R. Thermic Variation in Incubation and Development of Pantanal Caiman (*Caiman crocodilus yacare*) (Daudin, 1802) Kept in Metabolic Box. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, Curitiba, v. 45, n. 3, p. 46-58, 2002.

MORGAN-DAVIES, A. M. Immobilization of the Nile crocodile (*Crocodilus niloticus*) with gallamine triethiodide. **Journal of Zoo Animal Medicine**, Lawrence, v. 11, n. 3, p. 85-87, 1980.

MOSLEY, C. A. E. Anesthesia and Analgesia in Reptiles. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, Winsland House, v. 14, p. 243-262, 2005.

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, cap. 71, p. 1215-1223, 2006.

PINHEIRO, M. S.; SANTOS, S. A.; SILVA, R. A. Efeito da temperatura da água sobre o crescimento inicial de *Caiman crocodilus yacare*. **Revista Brasileira de Biologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 1, p. 161-168, 1992.

READ, M. R. Evaluation of the use of anesthesia and analgesia in reptiles. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 224, n. 4, p. 547-552, 2004.

SANTOS, S. A. **Dieta e nutrição de crocodilianos**. Corumbá: EMBRAPA-CPAP, 1997. 59p.

SCHILDGER, B. J.; BAUMGARTNER, R.; HAFELI, W.; RUBEL, A.; ISENBUGEL, E. Narkose and immobilization in reptilian. **Tierärztliche Praxis**, Stuttgart, v. 21, p. 361-376, 1993.

SEDGWICK, C. J. Anestesia para mamíferos exóticos de pequeno a médio porte, pássaro e répteis. In: PADDLEFORD, R. R. **Manual de anestesia de pequenos animais**. São Paulo: Roca, p. 365-407, 2001.

SMITH, J. A.; MCGUIRE, N. C.; MITCHELL, M. A. Cardiopulmonary physiology and anesthesia in crocodilians. **Annual Proceedings of Association of Reptilian and Amphibian Veterinarians**, p. 17–23, 1998a.

SMITH, J. A.; MITCHELL, M. A.; BACKHUES, K. A.; TULLY, T. N.; AGUILAR, R. F. Immobilization of American alligators (*Alligator mississippiensis*) with medetomidine and its reversal with atipamezole. **Veterinary Surgery**, San Diego, v. 28, p. 133, 1998b.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HERPETOLOGIA. **Lista brasileira de répteis**. 2008. Disponível em: <<http://www.sbherpetologia.org.br/checklist/repteis.htm>>. Acesso em: 26 set. 2009.

TERPIN, K.M.; DODSON, P.; SPOTILA, J. Observations on ketamine hydrochloride as an anesthetic for alligators. **Copeia**, Miami, v. 1978, p. 147-148, 1978.

VASCONCELOS, W. R. Diversidade genética e estrutura populacional dos crocodilianos jacaré-açú (*Melanosuchus niger*) e jacaré-tinga (*Caiman crocodilus*) da Amazônia. **Biota Neotrópica**, Campinas, v. 5, n. 2, 2005.

VILLELA, P. M. S. **Caracterização genética de crocodilianos brasileiros e desenvolvimento de marcadores microssatélites para *Paleosuchus trigonatus***. 2008. 130f. Tese (Doutorado em Ecologia aplicada) - Escola

Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2008.

WALLACH, J. D.; HOESSLE, C. M-99 as an immobilizing agent in poikilotherms. **Veterinary Medicine - Small Animal Clinician**, Bonner Springs, v. 65, p. 163-167, 1970.

WALLACH, J. D.; HOESSLE, C. Visceral gout in captive reptiles. **The Journal of the American Medical Association**, Schaumburg, v. 151, p. 897-899, 1968.

WELLEHAN, J. F. X.; GUNKEL, C. I. Emergent Diseases in Reptiles. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, New York, v. 13, n. 3, p. 160-174, 2004.

ZUG, G. R.; VITT, L. J.; CALDWELL, J. P. **Herpetology**: an introductory biology of amphibians and reptiles. 2. ed. New York: Academic Press, 2001. 630p.

CAPÍTULO 2

Contenção farmacológica de *Caiman crocodilus* Linnaeus, 1758 (Crocodylia: Alligatoridae) com a associação de cetamina e midazolam

RESUMO – Propôs-se avaliar e comparar duas diferentes doses de cetamina associadas ao midazolam na espécie *Caiman crocodilus*. Utilizaram-se doze exemplares de jacaré-tinga, divididos em dois grupos de seis animais. O grupo 1 recebeu midazolam 2 mg/kg IM e cetamina 20 mg/kg IM, já no grupo 2, utilizou-se a mesma dosagem de midazolam associado à cetamina na dose de 40 mg/kg IM. Avaliaram-se os parâmetros fisiológicos de temperatura corporal e frequências cardíaca e respiratória, bem como a reação postural de endireitamento, relaxamento muscular, sustentação da cabeça, reflexo corneal e resposta a estímulo nociceptivo. O início da ação sedativa, duração do efeito ótimo e recuperação dos animais não diferiram estatisticamente ($p>0,05$) entre os dois protocolos, sendo $7,5 \pm 4,18$ minutos, $257,5 \pm 39,6$ minutos e $450 \pm 122,47$ minutos para o grupo 1 e $5,83 \pm 2,04$ minutos, $279,17 \pm 80,4$ minutos e $550 \pm 104,89$ minutos para o grupo 2, respectivamente. Não foram observadas alterações nos parâmetros fisiológicos monitorados e os animais apresentaram relaxamento muscular satisfatório, entretanto, os protocolos não promoveram ausência de resposta a estímulos nociceptivos. Concluiu-se assim que o uso concomitante do midazolam a 2 mg/kg associado à cetamina em 20 mg/kg é mais compensatório que o protocolo composto por esses fármacos com o agente dissociativo na dose de 40 mg/kg.

Palavras-Chave: agente dissociativo, benzodiazepínico, crocodiliano, jacaré-tinga, répteis

**Chemical restraint of *Caiman crocodilus* Linnaeus, 1758
(Crocodylia: Alligatoridae) with the association of ketamine and midazolan**

ABSTRACT - This work was developed with the purpose of evaluating and comparing two different dosages of ketamine and midazolam in *Caiman crocodilus*. We used twelve common caiman divided into two groups of six animals. Group 1 received midazolam 2 mg/kg IM and ketamine 20 mg/kg IM, as in group 2, we used the same dosage of midazolam with ketamine at 40 mg/kg IM. We assessed the physiological parameters of body temperature, heart and respiratory rates, also the righting reflex, muscle relaxation, head support, corneal reflex and response to nociceptive stimulation. The beginning of sedative action, interval of the optimum effect and recovery time of the animals did not differ ($p>0,05$) between the two protocols, being 7.5 ± 4.18 minutes, 257.5 ± 39.6 minutes and 450 ± 122.47 minutes for the group 1 and 5.83 ± 2.04 minutes, 279.17 ± 80.4 minutes and 550 ± 104.89 minutes in group 2, respectively. There were no changes in physiological parameters and all the animals showed satisfactory muscle relaxation, however, the protocols did not promote non-response to nociceptive stimuli. We concluded that the concomitant use of midazolam 2 mg/kg associated with ketamine 20 mg/kg is more compensatory than the protocol composed of these drugs with the dissociative agent at a dose of 40 mg/kg.

Key words: dissociative agent, benzodiazepine, crocodilian, common caiman, reptiles

Introdução

A contenção farmacológica de crocodilianos é utilizada durante transporte, procedimentos clínicos e cirúrgicos (CLYDE *et al.*, 1994). Em muitos casos, a imobilização física se torna difícil e perigosa diante do tamanho do animal, além de seus mecanismos de defesa que incluem mordidas, movimentos laterais da cauda e giro em eixo longitudinal, quando contido por cordas.

Bennet (1998) afirma que em répteis, o uso da cetamina é efetivo na sedação e para facilitar a intubação em uma anestesia inalatória. Esse anestésico apresenta aplicação dolorosa e não se sabe com certeza qual é sua via de eliminação nos representantes da classe Reptilia, entretanto, acredita-se que a excreção renal seja um importante mecanismo, uma vez que o tempo de recuperação anestésica em animais desidratados é longo e a infusão intravenosa com furosemida aumenta a velocidade de recuperação (BENNET 1991; SCHILDGER *et al.* 1993).

Anestésico com efeitos dissociativos, a cetamina provoca uma desconexão entre os sistemas talamocortical e límbico, por atuar em áreas corticais e suprimir a transmissão de impulsos nociceptivos na formação reticular mesencefálica e no núcleo medial do tálamo (VALADÃO, 2002). Rojas (2002) contra-indica o uso desse composto isolado em cirurgias, visto que sua analgesia é deficiente, além de causar alterações nos sistemas nervoso central, cardiovascular e sistema muscular, como excitação, hipertensão, hipertonicidade muscular e depressão do sistema respiratório.

Benzodiazepínico de eleição para o uso conjunto com a cetamina, o midazolam possui propriedades hipnóticas, ansiolíticas, miorrelaxantes e anticonvulsivantes, que reduzem os efeitos indesejáveis e potencializam a ação anestésica do agente dissociativo (BROWN *et al.*, 1997; VALADÃO, 2002). Os efeitos do midazolam ocorrem mediante o aumento da afinidade de conexão entre o receptor GABA (ácido gama-aminobutírico) e seu transmissor primário (RANG *et al.*, 2004).

Não há descrições científicas acerca do uso de cetamina associada ao midazolam em crocodilianos, entretanto, protocolos envolvendo esses fármacos foram avaliados em outras espécies de répteis, sobretudo quelônios. Bienzle e Boyd (1992) investigaram os efeitos sedativos da associação de midazolam (2 mg/kg) e cetamina (40 mg/kg), por via intramuscular (IM), em *Chelydra serpentina* e observaram que o uso isolado desses agentes anestésicos não foi efetivo, mas a associação promoveu sedação em menos de 5 minutos e recuperação total em 3 horas.

Esse trabalho foi desenvolvido com o propósito de avaliar e comparar duas diferentes doses de cetamina associadas ao midazolam na espécie *Caiman crocodilus*, fornecendo assim, maiores subsídios à clínica médica e cirúrgica de crocodilianos amazônicos.

Material e Método

Todos os procedimentos foram realizados mediante a aprovação do Comitê de Ética na Utilização de Animais (CEUA), da Universidade Federal de Uberlândia - UFU. Utilizaram-se doze exemplares jovens (comprimento menor que 1 m) de *Caiman crocodilus*, sendo seis fêmeas e seis machos, provenientes da Área de Proteção Ambiental Meandros do Rio Araguaia (13°16'S, 50°09'W) (licença nº 13159-1/2007 RAN/IBAMA).

Para a certificação do estado hígido dos répteis, aos 15 e cinco dias antes da execução prática da pesquisa, avaliaram-se suas condições corporais de peso, por meio de uma balança de gancho¹, hidratação através da elasticidade da pele lateral ao corpo e disposição do globo ocular, comportamentais (resposta agressiva ou fuga diante da presença humana, interesse e captura de presa viva) e coproparasitológicas por exame de fezes (BENNETT, 1998).

Os animais foram submetidos a jejum alimentar de cinco dias e foram transferidos para a sala de anestesia experimental doze horas antes do

¹ Balanças Cauduro. Cachoeira do Sul – RS. Brasil

procedimento anestésico, onde permaneceram em jejum hídrico. A temperatura desse local foi monitorada por um termômetro digital², em intervalos de uma hora, e se manteve entre 26 e 30 °C, mediante o uso de lâmpadas de 60 W³ para se evitar interferências térmicas ambientais no metabolismo dos répteis (MIRANDA *et al.*, 2002; PINHEIRO *et al.*, 1992).

Um cambão foi utilizado para a contenção física dos animais, que tiveram suas bocas fechadas por uma fita adesiva⁴ durante todo o procedimento, para maior segurança da equipe executora.

Foram formados dois grupos aleatórios de seis animais. O grupo 1, de peso médio $3,03 \pm 1,03$ kg, recebeu maleato de midazolam⁵ 2 mg/kg IM e cloridrato de cetamina⁶ 20 mg/kg IM, já no grupo 2, com peso médio de $3,42 \pm 1,07$ mg/kg, utilizou-se a mesma dosagem de midazolam associado à cetamina na dose de 40 mg/kg IM. Em ambos os protocolos, o benzodiazepínico foi aplicado no músculo tríceps do membro torácico direito 20 minutos antes da injeção do agente dissociativo, que ocorreu na mesma musculatura do membro torácico esquerdo.

Todos os parâmetros foram monitorados previamente à aplicação dos fármacos e corresponderam às condições do tempo zero (t0). Os parâmetros fisiológicos avaliados no estudo foram: frequência cardíaca (FC), durante um minuto, através de um aparelho doppler vascular (DV2001)⁷ (Figura 1); temperatura corporal (TC) por meio de um termômetro digital⁸ com escala em graus Celsius (- 50 a 300 °C), inserido 5 cm no interior da cloaca; frequência respiratória (FR), no período de um minuto, pela visualização dos movimentos respiratórios.

² Incoterm. Porto Alegre – RS. Brasil.

³ Osram do Brasil. Osasco – SP. Brasil.

⁴ Adelbras Indústrias e Comercio de Adesivos Ltda. Distrito Industrial Vinhedo - SP. Brasil.

⁵ Dormire (5 mg/ml). Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira – SP. Brasil.

⁶ Cetamin 10% (100 mg/ml). Syntec do Brasil. Cotia – SP. Brasil.

⁷ MEDPEJ Indústria e Comércio de Equipamentos Médicos. Ribeirão Preto - SP. Brasil.

⁸ Incoterm. Porto Alegre – RS. Brasil.

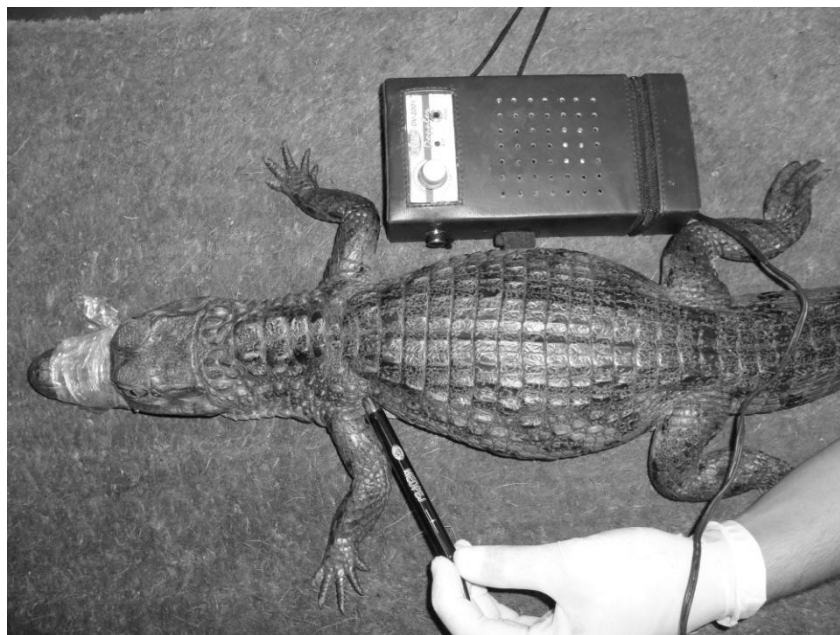


Figura 1. Avaliação da frequência cardíaca em exemplar de jacaré-Tinga (*Caiman crocodilus*), por meio de um aparelho Doppler vascular portátil.

Para analisar a reação postural de endireitamento, os animais foram posicionados em decúbito dorsal e observou-se sua capacidade de retorno à posição quadrupedal. Esse parâmetro foi classificado em normal quando o reposicionamento ocorria até 1 segundo ou lento, se demorasse mais que o tempo estipulado (> 1 segundo) (CLYDE *et al.*, 1994).

O relaxamento muscular foi analisado pela capacidade de retração dos membros e cauda quando esses eram estendidos, além da velocidade e facilidade do animal em se locomover. Avaliou-se também a capacidade do jacaré em manter a cabeça suspensa quando a mesma era gradualmente elevada pelo avaliador, se havia pouca resistência ou se o crocodiliano não demonstrava capacidade de sustentação da cabeça.

O reflexo corneal foi testado mediante a toque da córnea com um protetor plástico de agulha (25x8 mm) para seringa⁹ e verificou-se o fechamento de pálpebra e membrana nictante. Em relação à resposta a estímulo nociceptivo, utilizou-se uma pinça hemostática Kelly curva (16 cm)¹⁰, com as serrilhas recobertas por fita adesiva crepe¹¹, que foi fechada na

⁹ BD- Brasil. São Paulo – SP. Brasil.

¹⁰ Pinça Kelly curva 16 cm. ABC instrumentos cirúrgicos. Ipiranga - SP. Brasil.

¹¹ Adelbras Indústrias e Comercio de Adesivos Ltda. Distrito Industrial Vinhedo, SP. Brasil.

primeira trava, na falange distal dos dedos de cada membro e no ápice da cauda do réptil, durante 15 segundos ou até que houvesse resposta ao estímulo, como tentativa de agressão ao avaliador e movimentos de retirada.

Classificou-se a reação postural de endireitamento, sustentação da cabeça e relaxamento muscular em escore I, na presença de resposta idêntica à observada na avaliação em t₀; escore II quando se observava certa lentidão ou dificuldade na realização das ações e escore III na incapacidade de realizá-las. No monitoramento da resposta ao estímulo nociceptivo e do reflexo corneal, padronizou-se como escore I a presença de resposta e a ausência como escore II.

As avaliações foram realizadas aos dez e 20 minutos após a injeção do midazolam e posteriormente à aplicação da cetamina, analisaram-se os parâmetros aos cinco, dez, 15, 30 e 60 minutos na primeira hora. Após esse período, as aferições ocorreram em intervalos de 30 minutos até o momento do retorno dos animais às condições de t₀.

Por se tratarem de protocolos para a sedação e contenção farmacológica de crocodilianos, denominaram-se os tempos anestésicos a partir da proposta de Clyde *et al.* (1994), expostos na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação dos escores de avaliação de jacarés-tinga, contidos quimicamente com a associação de midazolam (2 mg/kg IM) e cetamina (20 e 40 mg/kg IM).

Parâmetro	Início de Ação	Efeito Máximo	Recuperação
Reação postural de endireitamento	I	II ou III	I
Relaxamento muscular	II	II	I ou II
Resposta dolorosa	I	I	II
Reflexo corneal	I	I	I
Sustentação da cabeça	II	II ou III	I ou II

Na comparação dos tempos de duração dos períodos anestésicos entre os grupos, aplicou-se o teste U de Mann-Whitney do programa Biostat 4.0¹². Esse mesmo método foi empregado para determinar diferenças estatísticas entre as médias das avaliações realizadas nos diferentes tempos estipulados,

¹² Universidade Federal do Pará. Belém – PA. Brasil.

para os parâmetros de temperatura corporal e frequências cardíaca e respiratória dos grupos. As séries de dados foram comparadas duas a duas, com nível de significância 0,05, em um teste bilateral (SIEGEL, 2006).

Resultados e Discussão

Com a utilização dos protocolos propostos, o grau anestésico máximo alcançado foi o estágio II de anestesia definido por Malley (1997). Essa denotação foi consolidada pela presença de relaxamento muscular de grau médio, diminuição na capacidade de retração dos membros e cauda pelos animais, dificuldade de locomoção, reação postural de endireitamento após um segundo, baixa ou ausência de sustentação da cabeça e presença de reflexo corneal e resposta aos estímulos nociceptivos.

Pelo fato do uso majoritário de agentes anestésicos em crocodilianos envolver a contenção farmacológica, grande parte dos trabalhos com esses animais avaliam protocolos ideais para esse fim. Entretanto, vários fármacos são contra-indicados para esses répteis devido aos seus efeitos adversos, como no caso do alcalóide nicotínico, (BRISBIN, 1966), atracúrio (CLYDE *et al.*, 1994) e medetomidina (SMITH *et al.*, 1998); início de ação prolongada, como por exemplo, o hidrocloreto de fenilciclídina (BRISBIN, 1966) e dosagens com grande variabilidade de efeitos, que é o caso do cloreto de succinilcolina (BRISBIN, 1966; KLIDE; KLEIN, 1973).

Nos 20 minutos decorridos após a aplicação do midazolam, observou-se discreto relaxamento muscular (escore II) em 41,66% dos animais. Além disso, todos os crocodilianos apresentaram diminuição da agressividade e da tentativa de fuga na aproximação e manipulação do avaliador.

Os tempos de início de ação, duração do feito ótimo e recuperação dos dois grupos não diferiram estatisticamente (Figura 2). Entretanto, no grupo 1, o efeito ótimo do protocolo se iniciou, em média, aos $22,5 \pm 8,22$ minutos, enquanto no grupo 2 esse fato ocorreu aos $7,5 \pm 4,18$ minutos, valores estatisticamente diferentes ($p < 0,05$). Adicionalmente, dois animais (33,33%) do grupo 2 apresentaram perda total da reação postural de endireitamento (escore

III) durante 60 minutos e 90 minutos, com presença de resposta ao estímulo nociceptivo.

Após retorno ao recinto de manutenção, cinco jacarés do grupo 2 apresentaram atividades normais (alimentação e retorno ao tanque de água) no quarto dia após o procedimento anestésico e um exemplar no terceiro dia. Já no grupo 1, todos os crocodilianos restabeleceram esses comportamentos no segundo dia pós-sedação.

Mesmo durante o efeito ótimo, os protocolos não promoveram ausência de resposta ao estímulo nociceptivo. Entretanto, os animais apresentavam comportamentos letárgicos, com indiferença ao meio e à aproximação humana e ao serem estimulados pelo pressionamento da pinça ou pela manipulação do avaliador, demonstravam reações de retração do membro e locomoção lenta como tentativa de fuga.

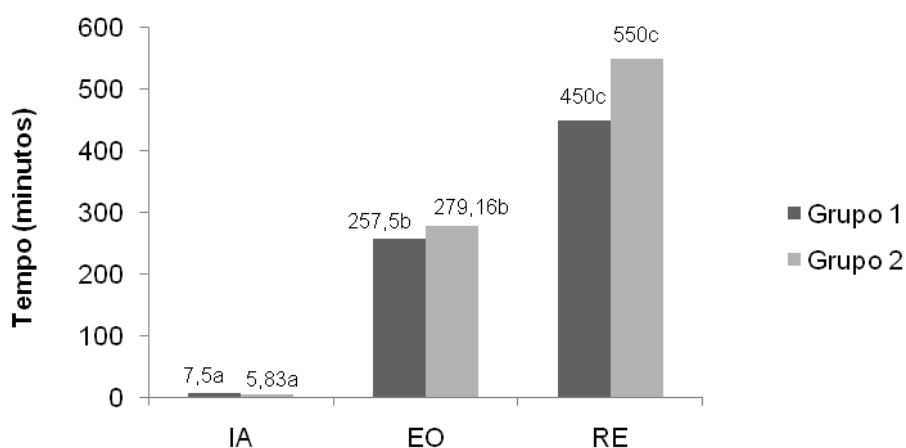


Figura 2. Médias de início de ação (IA), duração do efeito ótimo (EO) e tempo de recuperação total (RE), em minutos, de *Caiman crocodilus* contidos farmacologicamente com as associações de midazolam 2 mg/kg + cetamina 20 mg/kg, IM (Grupo 1) e midazolam 2 mg/kg + cetamina 40 mg/kg, IM (Grupo 2). Médias seguidas por letras iguais não diferem estatisticamente (Teste U de Mann-Whitney, 5%).

Com o uso isolado da cetamina nas doses de 45 a 70 mg/kg em crocodilianos do gênero *Alligator*, observou-se início de atividade de cinco a 20 minutos após injeção, presença de inconsciência por até 20 minutos, ausência de relaxamento muscular e tempo de recuperação total de cinco a 48 horas

(TERPIN *et al.*, 1978). A associação desse agente dissociativo com o midazolam no presente estudo promoveu efeito miorrelaxante satisfatório na contenção química para pequenas intervenções, entretanto, o tempo de recuperação prolongado deve ser revisto na escolha do protocolo ideal para cada objetivo de uso.

Clyde *et al.* (1994) avaliaram a associação dos cloridratos de tiletamina e zolazepam em *Alligator mississippiensis* e observaram início de efeito máximo aos 15 minutos, intervalo tardio em relação ao constatado no grupo 2 desse trabalho, porém anterior ao verificado no grupo 1. Além disso, os autores relatam que a recuperação total dos animais ocorreu 183 minutos após a aplicação do anestésico, tempo menor ao observado nos grupos desse estudo, nos quais esse fato se deu em aproximadamente oito horas.

Apesar de promover significativo relaxamento muscular, os protocolos propostos não são indicados isoladamente para cirurgias, pelo fato de não promoverem analgesia. Com o objetivo de potencializar o efeito da cetamina para a utilização cirúrgica, Heaton-Jones *et al.* (2002) utilizaram 131,1 e 220,1 µg/kg de medetomidina associadas a doses de 4,2 e 10 mg/kg do agente dissociativo em *Alligator mississippiensis* adultos e jovens, respectivamente, e conseguiram obter anestesia cirúrgica com duração aproximada de 150 minutos.

Em relação aos parâmetros fisiológicos de temperatura corporal, frequências respiratória e cardíaca, não foram observadas diferenças estatísticas ($p > 0,05$) entre os valores basais (t_0) e os demais tempos analisados, sendo que as médias obtidas nas avaliações antes, durante e após os efeitos anestésicos dos grupos encontram-se na Tabela 2.

Coulson e Hernandez (1983) reportam que em temperaturas próximas a 28 °C, a FR normal de crocodilianos seria de dois a três mpm, intervalo de frequência menor que os dados obtidos nesse estudo. Valores superiores aos dos autores também foram observados por Clyde *et al.* (1994) ao utilizarem a associação de tiletamina e zolazepam e Heaton-Jones *et al.* (2002) com a aplicação de cetamina e medetomidina em *Alligator mississippiensis*, de 11,9

mpm e oito mpm, respectivamente, fato que esses autores correlacionaram ao estresse promovido pela presença humana.

Em relação aos demais parâmetros fisiológicos, as TC médias observadas foram semelhantes às obtidas por Heaton-Jones *et al.* (2002) em *Alligator mississippiensis* adultos e jovens, de 24,1 °C, em temperatura ambiente de 25°C. A FC média observada Clyde *et al.* (1994) foi de 37 bpm, valor semelhante aos dos jacarés desse estudo, já Heaton-Jones *et al.* (2002) relatam frequência média mais elevada, de 56,3 bpm.

Tabela 2. Valores de frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR) e temperatura corporal (TC) nos períodos pré (Pr), trans (T) e pós (Po) anestésicos de jacarés-tinga contidos quimicamente com a associação de midazolam (2 mg/kg IM) e cetamina nas doses de 20 (Grupo 1) e 40 mg/kg (Grupo 2) IM.

	FC (bpm)*			FR (mpm)*			TC (°C)*		
	Pr	T	Po	Pr	T	Po	Pr	T	Po
Grupo 1	38,4	38,2	40,3	6,16	6,48	8	25,1	25,8	26,3
Grupo 2	40,5	41,2	41,5	8,5	7,15	7,16	25	26,4	27,3

*Médias seguidas de letras iguais não são estatisticamente diferentes (Teste U de Mann-Whitney, 5%).

Conclusões

Com o presente estudo conclui-se que:

- o uso concomitante do midazolam 2 mg/kg IM associado à cetamina 20 mg/kg IM é mais compensatório que o protocolo composto por esses fármacos com o agente dissociativo na dose de 40 mg/kg.
- a associação de midazolam (2 mg/kg IM) e cetamina 20 e 40 mg/kg IM) não produz alterações fisiológicas de frequências cardíaca e respiratória e temperatura corporal.
- os protocolos avaliados não devem ser utilizados para procedimentos cirúrgicos sem a utilização de analgésicos ou anestésicos locais

- os protocolos propostos não são indicados para procedimentos simples, mas podem ser aplicados no transporte de grupo de animais, até em um mesmo compartimento.

REFERÊNCIAS

BENNETT, R. A. A review of anesthesia and chemical restraint in reptiles. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 22, n. 3, p. 282-303, 1991.

BENNETT, R. A. Reptile anesthesia. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, New York, v. 7, n. 1, p. 30-40, 1998.

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

BRISBIN, I. L. Reactions of the American alligator to several immobilizing drugs. **Copeia**, Miami, v. 1966, n. 1, p. 129-130, 1966.

BROWN, S.A.; LANGFORD, K.; TARVER, S. Effects of certain vasoactive agents on the long-term pattern of blood pressure, heart rate, and motor activity in cats. **American journal of veterinary research**, Chicago, v. 58, n. 6, p. 647-652, 1997.

CLYDE, V. L.; CARDEILHAC, P. T.; JACOBSON, E. R. Chemical restraint of american alligators (*Alligator mississippiensis*) with atracurium or tiletamine-zolazepam. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 25, n. 4, p. 525-530, 1994.

COULSON, R. A.; HERNANDEZ, T. **Alligator Metabolism: Studies on Chemical Reactions in vivo**. New York: Pergamon Press, 1983. 182p.

HEATON-JONES, T. G.; KO, J. F. H.; HEATON-JONES, B. S. Evaluation of medetomidine–ketamine anesthesia with atipamezole reversal in american alligators (*Alligator mississippiensis*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 33, n. 1, p. 36–44, 2002.

KLIDE, A. M.; KLEIN, L. V. Chemical restraint of three reptilian species. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 4, p. 8-11, 1973.

MALLEY, D. Reptile anaesthesia and the practicing veterinarian. **In Practice**, London, v. 19, p. 351-368, 1997.

MIRANDA, M. P.; MORAES, G. V.; MARTINS, E. N.; MAIA, L. C. P.; BARBOSA, O. R. Thermic Variation in Incubation and Development of Pantanal Caiman (*Caiman crocodilus yacare*) (Daudin, 1802) kept in Metabolic Box. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, Curitiba, v. 45, n. 3, p. 46-58, 2002.

PINHEIRO, M. S.; SANTOS, S. A.; SILVA, R. A. Efeito da temperatura da água sobre o crescimento inicial de *Caiman crocodilus yacare*. **Revista Brasileira de Biologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 1, p. 161-168, 1992.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 920p.

ROJAS, L. Anestesia en Reptiles. **Boletín del Grupo de Estudio de Animales Silvestres**, Bogotá, v. 3, n. 4, p. 34, 2002.

SCHILDGER, B. J.; BAUMGARTNER, R.; HAFELI, W.; RUBEL, A.; ISENBUGEL, E. Narkose and immobilization in reptilian. **Tierärztliche praxis**, Stuttgart, v. 21, p. 361-376, 1993.

SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento**. São Paulo: McGraw-Hill do Brasil, 2006. 448p.

SMITH, J. A.; MCGUIRE, N. C.; MITCHELL, M. A. Cardiopulmonary physiology and anesthesia in crocodilians. **Annual Proceedings of Association of Reptilian and Amphibian Veterinarians**, p. 17–23, 1998a.

TERPIN, K.M.; DODSON, P; SPOTILA, J. Observations on ketamine hydrochloride as an anesthetic for alligators. **Copeia**, Miami, v. 1978, p. 147-148, 1978.

VALADÃO, C. A. A. Anestésicos dissociativos. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, cap. 15, p.165-173, 2002.

CAPÍTULO 3

Comparação dos efeitos da cetamina racêmica e cetamina S (+) em *Caiman crocodilus* Linnaeus, 1758 (Crocodylia: Alligatoridae)

RESUMO – Objetivou-se comparar os efeitos sedativos da cetamina racêmica e cetamina S (+) em *Caiman crocodilus*. Utilizaram-se doze jacaré-tinga, divididos em dois grupos de seis animais. O grupo 1 recebeu cetamina racêmica e o grupo 2, cetamina S (+), ambos na dose de 20 mg/kg IM. Avaliaram-se os parâmetros fisiológicos e fisiológicos e constatou-se que os crocodilianos apresentaram comportamentos letárgicos com relaxamento muscular e dificuldade de sustentação da cabeça. As médias de início da ação sedativa e duração do efeito ótimo não diferiram estatisticamente ($p>0,05$) entre os dois protocolos, sendo $6,66 \pm 0,96$ minutos e $81,66 \pm 39,2$ minutos para o grupo 1 e $10,83 \pm 3,76$ minutos e $68,33 \pm 30,98$ minutos para o grupo 2, respectivamente. A recuperação no grupo 1 ocorreu, em média, aos $110 \pm 48,99$ minutos e no grupo 2, aos $115 \pm 55,04$ minutos, valores estatisticamente iguais ($p>0,05$). Em relação aos parâmetros fisiológicos não foram observadas diferenças estatísticas ($p>0,05$) entre os valores basais (t_0) e os demais tempos analisados. Concluiu-se assim, que não há disparidades em relação a períodos anestésicos e efeitos adversos com o uso da cetamina na forma racêmica e S(+) pura, na dose de 20 mg/kg IM em *Caiman crocodilus*. Além disso, os protocolos avaliados são indicados para a contenção farmacológica de animais da espécie estudada, durante procedimentos pouco ou não-invasivos.

Palavras-Chave: agente dissociativo, contenção farmacológica, crocodilianos, jacaré-tinga, répteis

**Comparison of the effects of racemic ketamine and S (+) ketamine in
Caiman crocodilus linnaeus, 1758 (Crocodylia: Alligatoridae)**

ABSTRACT – The aim of this study was to compare the sedative effects of racemic ketamine and S (+) ketamine in *Caiman crocodilus*. We used twelve common caiman divided into two groups of six animals. Group 1 received racemic ketamine at a dose of 20 mg/kg IM, as in group 2, we used S (+) ketamine (20 mg/kg IM). We assessed physiological parameters, righting reflex, muscle relaxation, head support, corneal reflex and response to nociceptive stimulation. All crocodilians presented lethargic behavior with a decrease in aggression and attempted to escape muscle relaxation and difficulty in sustaining head. The optimum effect of sedative action and duration of maximum effect did not differ ($p>0,05$) between the two protocols, being 6.66 ± 0.96 minutes and 81.66 ± 39.2 minutes for group 1 and 10.83 ± 3.76 minutes and 68.33 ± 30.98 minutes for group 2, respectively. The recovery in group 1 occurred at 110 ± 48.99 minutes and in group 2, at 115 ± 55.04 minutes, values statistically equal ($p>0,05$). The physiological parameters of body temperature, respiratory and heart rates were not statistically different ($p>0,05$) between baseline (t_0) and other times analyzed. It was concluded that there is no relevant differences in relation to periods anesthetics and adverse effects between the use of ketamine in the racemic form and S (+) pure, at a dose of 20 mg/kg IM in *Caiman crocodilus*. Furthermore, the protocols evaluated are indicated for using in pharmacological restraint of common caiman for non-invasive procedures.

Key words: dissociative agent, chemical restraint, crocodilians, common caiman, reptiles

Introdução

A cetamina [2-(Oclorofenil)-2-metilamino ciclohexanona] é encontrada no mercado na forma de mistura racêmica dos enantiômeros, (-)-(R)- cetamina e (+)-(S)-cetamina ou na forma enantiomericamente pura S (+). Esse composto hidrossolúvel permite administração intravenosa, intramuscular, intranasal, oral e retal. Sua atuação envolve principalmente a depleção não competitiva dos receptores glutaminérgicos do tipo N-metil-D aspartato (NMDA) (WHITE *et al.*, 1982; BRÄU *et al.*, 1997; BERGMAN, 1999).

Alguns trabalhos reportam uma superioridade na atuação da cetamina S (+), quando comparada à forma racêmica (LANDONI *et al.*, 1997; KIEMBAUM *et al.*, 2001). Afirma-se que o enantiômero S (+) necessita de doses totais inferiores para produzir anestesia e analgesia satisfatórias, promove uma recuperação anestésica mais rápida e menor incidência de efeitos adversos (WHITE *et al.*, 1982; NAU; STRICHARTZ, 2002).

Pesquisas realizadas com homens, ratos (PROESCHOLDT *et al.*, 2001), ovelhas (STRÜMPER *et al.*, 2004) e cavalos (DUQUE *et al.*, 2005), relatam que a cetamina S (+) possui o dobro da potência anestésica e analgésica, quando comparada à cetamina racêmica, entretanto, ainda não há descrição de seus efeitos em répteis. Trabalhos com mamíferos indicam uma redução de 15 a 50% da dose anestésica total, quando se usa o isômero S (+) isoladamente (RYDER *et al.*, 1978).

Vários protocolos de contenção farmacológica com agentes injetáveis foram testados em crocodilianos devido à facilidade de administração e maior segurança com a opção da utilização do dardo anestésico (BRISBIN, 1966; JACOBSON, 1984). Entretanto, a maior parte dos trabalhos que discorrem sobre a anestesia e sedação nesse grupo de animais é antiga e relata apenas a dosagem dos fármacos e as vias de administração empregadas, sem mencionar a monitoração anestésica ou de parâmetros fisiológicos (MESSEL; STEPHEN, 1980; MORGAN-DAVIES, 1980; LLOYD, 1999).

Além de perigosa para o manipulador, a contenção física de crocodilianos pode causar um alto grau de estresse para o réptil. Klide e Klein

(1973) relataram que após contenção física para transporte, um exemplar de *Crocodylus palustris* recusou-se a se alimentar durante 18 meses e em outra ocasião em que o animal necessitou ser transportado, optou-se por uma contenção farmacológica com a qual o réptil retornou a alimentação após duas semanas.

Objetivou-se comparar os efeitos sedativos da cetamina racêmica e da cetamina S (+), ambas na dose de 20 mg/kg, por via intramuscular (IM), em *Caiman crocodilus*, fornecendo assim, subsídios para o aprimoramento de técnicas na clínica e cirurgia desses animais.

Material e Método

Todos os procedimentos foram realizados mediante a aprovação do Comitê de Ética na Utilização de Animais, da Universidade Federal de Uberlândia - UFU. Utilizaram-se doze exemplares jovens (comprimento menor que 1 m) de *Caiman crocodilus*, sendo seis fêmeas e seis machos, provenientes da Área de Proteção Ambiental Meandros do Rio Araguaia (13°16'S, 50°09'W) (licença nº 13159-1/2007 RAN/IBAMA).

Para a certificação do estado hígido dos répteis a serem utilizados, aos 15 e cinco dias anteriores à execução prática da pesquisa, avaliou-se suas condições corporais de peso, por meio de uma balança de gancho¹³, hidratação (elasticidade da pele lateral ao corpo e disposição do globo ocular), comportamentais (resposta agressiva ou fuga diante da presença humana, interesse e captura de presa viva) e coproparasitológicas por exame de fezes (BENNETT, 1998).

Os jacarés-tinga foram submetidos a jejum alimentar de cinco dias. Doze horas antes do procedimento anestésico, foram transferidos para a sala de anestesia experimental, onde permaneceram em jejum hídrico. A temperatura desse local foi monitorada¹⁴ e se manteve entre 26 e 30 °C, mediante o uso de

¹³ Balanças Cauduro. Cachoeira do Sul – RS. Brasil

¹⁴ Incoterm. Porto Alegre – RS. Brasil.

lâmpadas de 60 W¹⁵ para se evitar interferências térmicas ambientais no metabolismo desses animais ectotérmicos (MIRANDA *et al.*, 2002; PINHEIRO *et al.*, 1992).

Um cambão foi utilizado para a contenção física dos animais, que tiveram suas bocas fechadas por uma fita adesiva¹⁶ durante todo o procedimento prático, para maior segurança da equipe executora.

Foram formados dois grupos aleatórios de seis animais, sendo que o grupo 1 (peso médio $3,91 \pm 0,95$ kg) recebeu cloridrato de cetamina¹⁷ a 20 mg/kg IM, já no grupo 2 (peso médio $2,38 \pm 0,56$ mg/kg), utilizou-se a mesma dosagem de cloridrato de cetamina S (+)¹⁸. Em ambos os protocolos, a aplicação ocorreu no músculo tríceps do membro torácico direito.

Todos os parâmetros foram monitorados previamente à aplicação dos fármacos e corresponderam às condições do tempo zero (t0). Os parâmetros fisiológicos avaliados no estudo foram: frequência cardíaca (FC) através de um aparelho doppler vascular¹⁹; temperatura corporal (TC) por meio de um termômetro digital²⁰ com escala em graus Celsius (- 50 a 300 °C), inserido 5 cm no interior da cloaca; frequência respiratória (FR) pela visualização dos movimentos respiratórios.

Para analisar a reação postural de endireitamento, o animal foi posicionado em decúbito dorsal e observou-se sua capacidade de retorno à posição quadrupedal. Esse parâmetro foi classificado em normal quando o reposicionamento ocorria até 1 segundo ou lento, se demorasse mais de 1 segundo (CLYDE *et al.*, 1994).

O relaxamento muscular foi analisado pela capacidade de retração dos membros e cauda quando esses eram estendidos, além da velocidade e facilidade do animal em se locomover. Avaliou-se também a capacidade do animal em manter a cabeça suspensa quando a mesma era gradualmente

¹⁵ Osram do Brasil. Osasco – SP. Brasil.

¹⁶ Adelbras Indústrias e Comercio de Adesivos Ltda. Distrito Industrial Vinhedo - SP. Brasil.

¹⁷ Cetamin 10% (100 mg/ml). Syntec do Brasil. Cotia – SP. Brasil.

¹⁸ Ketamin-S 50 mg/ml. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira – SP.

¹⁹ MEDPEJ Indústria e Comércio de Equipamentos Médicos. Ribeirão Preto - SP. Brasil.

²⁰ Incoterm. Porto Alegre – RS. Brasil.

elevada pelo avaliador, se havia pouca resistência ou se o crocodiliano não demonstrava capacidade de sustentação da cabeça.

O reflexo corneal foi testado mediante a toque da córnea com um protetor plástico de agulha para seringa²¹ e verificou-se o fechamento de pálpebra e membrana nictante. Em relação à resposta a estímulo nociceptivo, utilizou-se uma pinça hemostática Kelly²², com as serrilhas recobertas por fita adesiva crepe²³, que foi fechada na primeira trava, na falange distal dos dedos de cada membro e no ápice da cauda do réptil, durante 15 segundos ou até que houvesse resposta ao estímulo, como tentativa de agressão ao avaliador e movimentos de retirada.

Classificou-se a reação postural de endireitamento, sustentação da cabeça e relaxamento muscular em escore I, na presença de resposta idêntica à observada na avaliação basal; escore II quando se observava certa lentidão ou dificuldade na realização das ações e escore III na incapacidade de realizá-las. No monitoramento da capacidade de resposta ao estímulo nociceptivo e do reflexo corneal, padronizou-se como escore I a presença de resposta e a ausência como escore II.

As avaliações foram realizadas aos 5, 10, 15, 30 minutos após a aplicação do agente dissociativo. Após esse período, o monitoramento foi feito em intervalos de 15 minutos até a recuperação total dos animais.

Por se tratarem de protocolos para a sedação e contenção farmacológica de crocodilianos, determinou-se como período inicial de ação a redução na capacidade de sustentação da cabeça ou presença de relaxamento muscular de escore II. O período de efeito ótimo foi determinado na presença de escore II para esses dois parâmetros e o início da recuperação foi estabelecido a partir do retorno de uma dessas duas avaliações às condições de t0.

Na comparação entre os tempos de início e duração dos períodos anestésicos dos dois grupos aplicou-se o teste T de Student no programa

²¹ BD- Brasil. São Paulo – SP. Brasil.

²² Pinça Kelly curva 16 cm. ABC instrumentos cirúrgicos. Ipiranga - SP. Brasil.

²³ Adelbras Indústrias e Comercio de Adesivos Ltda. Distrito Industrial Vinhedo, SP. Brasil.

Biostat 4.0²⁴. Esse mesmo método foi empregado para averiguar diferenças estatísticas entre as médias dos parâmetros de temperatura corporal e frequências cardíaca e respiratória dos animais, nos diferentes tempos estipulados. As séries de dados foram comparadas duas a duas, com nível de significância 0,05, em um teste bilateral (SIEGEL, 2006).

Resultados e Discussão

A cetamina racêmica é o composto dissociativo mais utilizado na medicina veterinária e, conseqüentemente, na clínica e cirurgia de répteis (BENNET, 1998). Entretanto, há variações entre as descrições de efeitos causados por esse agente, bem como por suas associações e não há relatos acerca da utilização de sua forma enantiomericamente pura S (+) em representantes da classe Reptilia.

Todos os crocodilianos apresentaram comportamentos letárgicos de diminuição da agressividade e da tentativa de fuga na presença, aproximação e manipulação pelo avaliador. Além disso, observou-se relaxamento muscular, com locomoção lenta e pouca retração dos membros e caudas, adicionalmente, os animais apresentaram dificuldade de sustentação da cabeça.

Não se observou deleção na reação postural de endireitamento e os animais permaneceram com reflexo corneal e resposta a estímulos nociceptivos de escore I. Esse quadro contra-indica o uso dos protocolos testados em procedimentos cirúrgicos de jacarés-tinga, entretanto, associações da cetamina racêmica ou S (+) com outros fármacos podem ser estudados para esse fim. Como exemplo, Heaton-Jones *et al.* (2002) utilizaram 131,1 e 220,1 µg/kg de medetomidina associadas a doses de 4,2 e 10 mg/kg de cetamina racêmica em *Alligator mississippiensis* adultos e jovens, respectivamente, e conseguiram obter anestesia cirúrgica com duração aproximada de 150 minutos.

²⁴ Universidade Federal do Pará. Belém – PA. Brasil.

O início da ação sedativa e duração do efeito ótimo não diferiram estatisticamente ($p>0,05$) entre os dois protocolos, sendo em média $6,66 \pm 0,96$ minutos e $81,66 \pm 39,2$ minutos para o grupo 1 e $10,83 \pm 3,76$ minutos e $68,33 \pm 30,98$ minutos para o grupo 2, respectivamente (Figura 1). Em 66,66% (quatro animais) do grupo que recebeu cetamina racêmica e 83,33% (cinco animais) dos exemplares que receberam cetamina S (+), o início de ação sedativa ocorreu concomitantemente com o início do efeito máximo, devido a presença de relaxamento muscular e sustentação de cabeça com graus médios (escore II).

A recuperação no grupo 1 ocorreu, em média, aos $110 \pm 48,99$ minutos e no grupo 2, aos $115 \pm 55,04$ minutos, valores estatisticamente iguais ($p>0,05$) (Figura 1). Após o retorno às condições de t_0 e ao recinto de manutenção, todos os exemplares, de ambos os grupos, retornaram às suas atividades normais (alimentação e ingresso no tanque de água) no dia posterior à avaliação sedativa.

Disparidades com o uso de anestésicos em répteis variam conforme o fármaco, a espécie e a individualidade do animal. Com o uso da cetamina racêmica nas doses de 45 a 70 mg/kg em *Alligator mississippiensis*, Terpin *et al.* (1978) observaram início de atividade de cinco a 20 minutos após a aplicação do agente dissociativo, em concordância com o presente estudo. Entretanto, os pesquisadores relatam ausência de relaxamento muscular, que se encontrava presente nos *Caiman crocodilus* deste trabalho, e recuperação total de cinco a 48 horas, tempos superiores aos observados em ambos os grupos de jacarés-tinga.

Clyde *et al.* (1994) observaram início de efeito ótimo de 15 minutos com a associação do dissociativo tiletamina ao benzodiazepínico zolazepam em *Alligator mississippiensis*. Valores aproximados foram observados nesse estudo com *Caiman crocodilus*, de 18,33 minutos e 11,66 minutos, para os grupos 1 e 2, respectivamente. Em relação à recuperação, os exemplares do grupo 1 e 2 apresentaram retorno às condições de t_0 entre uma e duas horas, médias inferiores aos relatados com o uso de tiletamina e zolazepam, que ocorreu em aproximadamente 183 minutos (CLYDE *et al.* 1994).

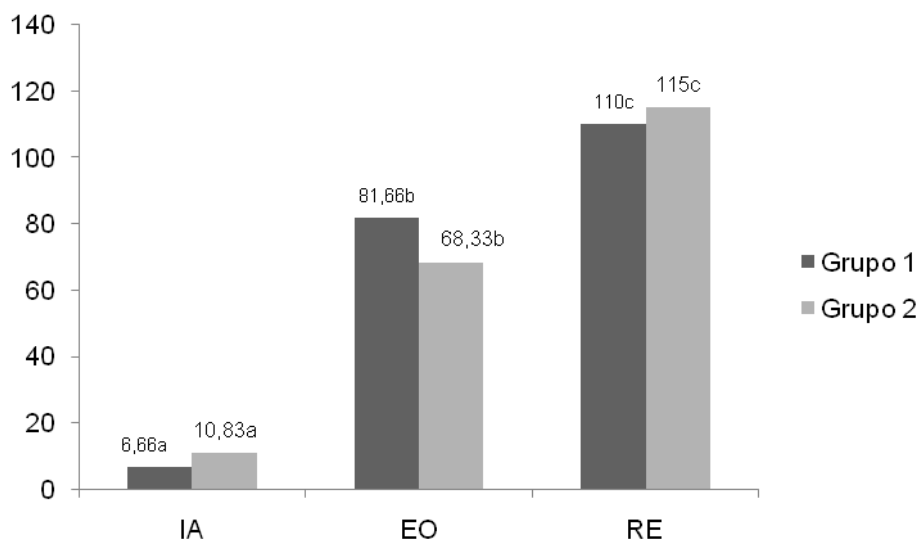


Figura 1. Início de ação (IA), duração do efeito ótimo (EO) e tempo de recuperação total (RE), em minutos, de *Caiman crocodilus* contidos farmacologicamente com cetamina racêmica (Grupo 1) e cetamina S (+) (Grupo 2), ambas na dose de 20 mg/kg, por via intramuscular. Valores seguidos por letras iguais não diferem estatisticamente (Teste U de Mann-Whitney, 5%).

Em relação aos parâmetros fisiológicos de temperatura corporal, frequências respiratória e cardíaca, não foram observadas diferenças estatísticas ($p > 0,05$) entre os valores basais (t_0) e os demais tempos analisados. As médias iniciais e finais de TC, FR e FC no grupo 1 foram $24,31 \pm 1,66$ °C e $26,1 \pm 2,12$ °C; $8,33 \pm 2,27$ movimentos por minuto (mpm) e $9,66 \pm 2,3$ mpm; $40,3 \pm 5,66$ batimentos por minuto (bpm) e $41,4 \pm 7,54$ bpm e no grupo 2 observou-se valores médios de $25,26 \pm 8,21$ °C e $26,75 \pm 7,07$ °C; $11,4 \pm 4,39$ mpm e $10,5 \pm 1,73$ mpm; $39,6 \pm 3,27$ bpm e $41,62 \pm 8,92$ bpm (Tabela 1).

Ambos os protocolos do presente trabalho não provocaram efeitos adversos nos animais avaliados. Apesar dos relatos sobre a superioridade da cetamina S (+) em relação à racêmica, as avaliações desse estudo demonstram ação semelhante desses dois compostos em relação aos tempos anestésicos e alterações de TC, FC e FR em jacarés-tinga, embora seja

necessária a realização de novos estudos para uma melhor compreensão dos efeitos desse fármaco em répteis.

Tabela 1. Valores de frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR) e temperatura corporal (TC) no período pré (Pr) e pós anestésico (Po) de jacarés-tinga contidos quimicamente com cetamina racêmica (Grupo 1) e cetamina S (+) (Grupo 2), na dose de 20 mg/kg, por via intramuscular.

	FC (bpm)*			FR (mpm)*			TC (°C)*		
	Pr	T	Po	Pr	T	Po	Pr	T	Po
Grupo 1	40,3a	40,6a	41,4a	8,33b	8,67b	9,66b	24,31c	25,36c	26,1c
Grupo 2	39,6a	39,8a	41,6a	11,4b	10,58b	10,5b	25,26c	26,3c	26,75c

* Valores seguidos por letras iguais não diferem estatisticamente (Teste U de Mann-Whitney, 5%).

Ao testarem o uso isolado da cetamina a 40 mg/kg IM em serpentes do gênero *Elaphe*, Schumacher et al. (1997) relataram presença de taquicardia, hipertensão e diminuição da frequência respiratória. No presente trabalho, com dosagem de 20 mg/kg IM em exemplares de *Caiman crocodilus* e na avaliação feita por Holz e Holz (1994) com dose de 60 mg/kg IM em quelônios da espécie *Trachemys scripta elegans* não foram observadas alterações nos parâmetros fisiológicos dos répteis, com o uso isolado da cetamina.

Além disso, Holz e Holz (1994) reportaram que o tempo do início de efeito, duração da ação máxima e recuperação da cetamina pura não diferiram quando os autores associaram a mesma dose do composto, com xilazina e midazolam. Os autores descreveram que o agente dissociativo em uso isolado, ou nas associações, não promoveu anestesia cirúrgica, devido a presença de resposta ao estímulo nociceptivo e grau médio de relaxamento muscular, também observados nesse trabalho, estado considerado por Malley (1997) como estágio II de anestesia.

As observações de TC e FC do presente estudo são semelhantes às relatadas por Heaton-Jones et al. (2002) em *Alligator mississippiensis* anestesiados com a associação de cetamina e medetomidina de 24,1⁰C e 37 bpm, respectivamente. Entretanto, Clyde et al. (1994) ao utilizarem tiletamina e

zolazepam em *Alligator mississippiensis* encontraram valores de FC maiores que os anteriores, de 56,3 bpm.

Heaton-Jones et al. (2002) reportaram valores FR semelhantes aos desse estudo de 11,9 mpm em animais jovens e oito mpm em adultos de *Alligator mississippiensis*, fato que os autores correlacionaram ao estresse promovido pela presença humana. Entretanto, Coulson e Hernandez (1983) reportam que a 28 °C, a frequência respiratória normal de crocodilianos seria de dois a três mpm, valores inferiores aos observados nos dois grupos de *Caiman crocodilus*.

Conclusões

A partir das observações de parâmetros anestésicos e fisiológicos, foi possível constatar que não há relevantes disparidades em relação à períodos anestésicos e efeitos adversos entre a cetamina racêmica e cetamina S (+), na dose de 20 mg/kg IM, em jacarés-tinga. Ambos os anestésicos promovem sedação segura, com ausência de alterações fisiológicas de TC, FR, FC.

Além disso, o uso desses protocolos não é indicado em procedimentos cirúrgicos e intubação de crocodilianos. Entretanto, pelo rápido início de ação, duração e recuperação, os agentes podem ser utilizados para a contenção farmacológica de *Caiman crocodilus* em procedimentos pouco ou não-invasivos.

REFERÊNCIAS

BENNETT, R. A. Reptile anesthesia. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, New York, v. 7, n. 1, p. 30-40, 1998.

BERGMAN, A. S. Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. **Anesthesia Progress**, Chicago, v. 46, p. 10-20, 1999.

BRÄU, M.; SANDER, F.; VOGEL, W.; HEMPERMANN, G. Blocking mechanisms in enzymatically demyelinated peripheral nerve as revealed by single-channel experiments. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 86, n. 2, p. 394-404, 1997.

BRISBIN, I. L. Reactions of the American alligator to several immobilizing drugs. **Copeia**, Miami, v. 1966, n. 1, p. 129-130, 1966.

CLYDE, V. L.; CARDEILHAC, P. T.; JACOBSON, E. R. Chemical restraint of american alligators (*Alligator mississippiensis*) with atracurium or tiletamine-zolazepam. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 25, n. 4, p. 525-530, 1994.

COULSON, R. A.; HERNANDEZ, T. **Alligator Metabolism: Studies on Chemical Reactions in vivo**. New York: Pergamon Press, 1983. 182p.

DUQUE, J.C.; GUIRRO, E.; OLESKOVICZ, N. Determinação da potência relativa da cetamina S(+), em cães. In: VII ENCONTRO EM ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 2005, São Luís. **Anais...** São Luís: Colégio Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, p. 157, 2005.

HEATON-JONES, T. G.; KO, J. F. H.; HEATON-JONES, B. S. Evaluation of medetomidine–ketamine anesthesia with atipamezole reversal in american alligators (*Alligator mississippiensis*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 33, n. 1, p. 36–44, 2002.

HOLZ, P.; HOLZ, R. M. Evaluation of ketamine, ketamine/xylazine, and ketamine/midazolam antesthesia in red-eared sliders (*Trachemys scripta*

elegans). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 25, n. 4, p. 531-537, 1994.

JACOBSON, E. R. Immobilization, blood sampling, necropsy techniques and diseases of crocodilians: a review. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 15, n. 1, p. 38-45, 1984.

KIENBAUM, P.; HEUTER, T.; PAVLAKOVIC, G.; MICHEL, M. C.; PETER, S. J. S(+)-Ketamine increases muscle sympathetic activity and maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 94, p. 252-258, 2001.

KLIDE, A. M.; KLEIN, L. V. Chemical restraint of three reptilian species. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 4, p. 8-11, 1973.

LANDONI, M.F.; SORACI, A. L.; DELATOUR, P.; LEES, P. Enantioselective behaviour of drugs used in domestic animals: a review. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v.20, p. 1-16, 1997.

LLOYD, M. L. Crocodilian anesthesia. In: FOWLER, M. E.; MILLER, R. E. (eds.). **Zoo and Wild Animal Medicine**, Current Therapy. 4. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co., cap. 18, p. 205–216, 1999.

MALLEY, D. Reptile anaesthesia and the practicing veterinarian. **In Practice**, London, v. 19, p. 351-368, 1997.

MESSEL, H.; STEPHEN, R. Drug immobilization of crocodiles. **Journal of Wildlife Management**, Bethesda, v. 44, p. 295–296, 1980.

MIRANDA, M. P.; MORAES, G. V.; MARTINS, E. N.; MAIA, L. C. P.; BARBOSA, O. R. Thermic Variation in Incubation and Development of Pantanal Caiman (*Caiman crocodilus yacare*) (Daudin, 1802) kept in Metabolic Box.

Brazilian Archives of Biology and Technology, Curitiba, v. 45, n. 3, p. 46-58, 2002.

MORGAN-DAVIES, A. M. Immobilization of the Nile crocodile (*Crocodilus niloticus*) with gallamine triethiodide. **Journal of Zoo Animal Medicine**, Lawrence, v. 11, n. 3, p. 85-87, 1980.

NAU, C.; STRICHARTZ, G.R. Drug chirality in anesthesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.97, p.497-502, 2002.

PINHEIRO, M. S.; SANTOS, S. A.; SILVA, R. A. Efeito da temperatura da água sobre o crescimento inicial de *Caiman crocodilus yacare*. **Revista Brasileira de Biologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 1, p. 161-168, 1992.

PROESCHOLDT, M.; HEIMANN, A.; KEMPSKI, O. Neuroprotection of S(+)-ketamine isomer global forebrain ischemia. **Brain Research**, Amsterdam, v. 22, p.245-251, 2001.

RYDER, S.; WAY, W. L.; TREVOR, A. J. Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamine in mice. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 212, p. 198-202, 1978.

SCHUMACHER, J.; LILLYWHITE, H. B.; NORMAN, W. M.; JACOBSON, E. R. Effects os ketamine HCL on cardiopulmonary function in snakes. **Copeia**, Miami, v. 1997, n. 2, p. 395-400, 1997.

SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento**. São Paulo: McGraw-Hill do Brasil, 2006. 448p.

STRÜMPER D., GOGARTEN W., DURIEX M.E., HARTLEB K., VAN AKEN H., MARCUS M.A. The effects of S(+)-ketamine and racemic ketamine on uterine

blood flow in chronically instrumented pregnant sheep. **Anaesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 98, p. 497-502, 2004.

TERPIN, K.M.; DODSON, P; SPOTILA, J. Observations on ketamine hydrochloride as an anesthetic for alligators. **Copeia**, Miami, v. 1978, p. 147-148, 1978.

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