MARIO ANTONIO FERRARO REGO

**Avaliação de três protocolos de contenção química de mico-leão-
da-cara-dourada (*Leontopithecus chrysomelas*) para procedimento
de vasectomia**

São Paulo
2017

MARIO ANTONIO FERRARO REGO

Avaliação de três protocolos de contenção química de mico-leão-da-cara-dourada (*Leontopithecus chrysomelas*) para procedimento de vasectomia

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciência

Departamento:

Cirurgia

Área de concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientador:

Prof.^a Dr.^a Silvia Renata Gaido Cortopassi

De acordo: _____

Orientador

São Paulo
2017

Obs: A versão original se encontra disponível na Biblioteca da FMVZ/USP

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 3460
FMVZ

Rego, Mario Antonio Ferraro
Avaliação de três protocolos de contenção química de mico-leão-da-cara-dourada (*Leontopithecus chrysomelas*) para procedimento de vasectomia. / Mario Antonio Ferraro Rego. -- 2017.
92 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2017.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Sílvia Renata Gaido Cortopassi.

1. Anestesia. 2. Primatas. 3. Cetamina. 4. Dexmedetomidina. 5. Midazolam. I. Título.

São Paulo, 19 de abril de 2015

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Avaliação de três protocolos de contenção química de mico-leão-da-cara-dourada (*Leontopithecus chrysomelas*).", protocolado sob o CEUA nº 5215071214, utilizando 60 Primatas não-humano (60 machos), sob a responsabilidade de Silvia Renata Gaido Cortopassi, foi aprovado na reunião de 08/04/2015, e está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

We certify that the Research "Three chemical restraint protocols in golden-headed lion tamarin (*Leontopithecus chrysomelas*).", protocol number CEUA 5215071214, utilizing 60 Non-human primates (60 males), under the responsibility Silvia Renata Gaido Cortopassi, was approved in the meeting of day 04/08/2015, and agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of the University of São Paulo.

Atenciosamente,

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: REGO, Mario Antonio Ferraro

Título: **Avaliação de três protocolos de contenção química de mico-leão-da-cara-dourada (*Leontopithecus chrysomelas*) para procedimento de vasectomia.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

À minha linda filha Elis que me ensinou uma forma completamente diferente e nova de amor e que me lembra todos os dias que a simplicidade é a forma mais bela e rápida de resolvermos nossos problemas.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa maravilhosa, Bruna Silva Miranda, que aguenta todas as minhas loucuras desde de 2003, agradeço de coração pela ajuda na realização prática desse projeto e por ter me dado uma filha linda. Te amo mais!

À minha mãe, que me mostrou através da sua luta para viver que o melhor da vida é ter a consciência tranquila.

Ao meu pai que me ensinou a respeitar à todos sem preconceitos e por ter me levado em viagens divertidíssimas quando eu nem tinha ideia do que fazer da vida.

Aos meus tios Almir e Antonia por terem me apoiado durante minha vida mesmo não concordando com tudo o que eu queria fazer. Através de seus exemplos também me moldei no que sou hoje.

À prof.^a Dr.^a Silvia Renata Gaido Cortopassi, agradeço por toda a confiança e aprendizado obtidos ao longo desses 9 anos. Além do conhecimento técnico, pude aprender a ser mais profissional e ser mais verdadeiro em minhas ações. Muito obrigado profa!!! Te admiro e te adoro muito!

À Dr.^a Marina Galvão Bueno por ter confiado em mim no início desse projeto. Sem sua ajuda esse mestrado não teria acontecido.

À médica-veterinária Camila Molina que realizou todas as cirurgias, teve a maior paciência e contribui muito para esse projeto ser realizado.

Ao Centro de Primatologia do Rio de Janeiro por disponibilizar o espaço para a realização das cirurgias.

Às anestesistas do Serviço de Cirurgia do HOVET-USP, Patrícia Bonifácio Flôr e Geni Cristina Fonseca Patrício pelas conversas, ideias, ensinamentos e pela amizade que levarei pra sempre.

Aos enfermeiros Jesus dos Anjos Vieira, Otávio Rodrigues dos Santos e José Miron Oliveira da Silva por toda ajuda durante esse anos e pela nossa amizade.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia pela oportunidade única de aprendizado e crescimento profissional.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, pelo apoio financeiro.

RESUMO

REGO, M. A. F. **Avaliação de três protocolos de contenção química de mico-leão-da-cara-dourada (*Leontopithecus chrysomelas*) para procedimento de vasectomia** 2017. 92 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Originalmente da Bahia, a espécie *Leontopithecus chrysomelas* foi introduzida no estado do Rio de Janeiro provavelmente por meio do tráfico e atualmente é encontrado em uma das áreas remanescentes de ocupação natural do mico-leão-dourado (*Leontopithecus rosalia*) podendo comprometer a sobrevivência do último. Visando mitigar esse problema foi criado um plano de ação, onde se recomenda a captura dos animais introduzidos. Procedimentos de captura e contenção química produzem estresse e afetam diretamente a homeostase, podendo alterar diretamente a saúde e o bem estar dos animais somando-se o fato de os protocolos de capturas atuais gerarem um período de recuperação prolongado. O objetivo deste trabalho consistiu em determinar e comparar os efeitos cardiorrespiratórios da dexmedetomidina, quando associada à cetamina S(+) ou à cetamina racêmica, e do midazolam associado à cetamina S(+) , por via intramuscular, na contenção química de mico-leão-da-cara-dourada. Foram utilizados 45 animais da espécie *Leontopithecus chrysomelas*, adultos, machos, pesando em média 532 gramas, oriundos do Centro de Primatologia do Rio de Janeiro, em parceria com a ONG PRIMATAS. Os animais foram distribuídos em três grupos onde receberam aleatoriamente as associações: CSM – cetamina S(+) (15 mg/kg) e midazolam (0,5 mg/kg); CSD - cetamina S(+) (15 mg/kg) e dexmedetomidina (10 µg/kg); e CD - cetamina racêmica (15 mg/kg) e dexmedetomidina (10 µg/kg). Foram avaliados os períodos de latência, hábil e de recuperação. A frequência e ritmo cardíacos, frequência respiratória, saturação da oxihemoglobina periférica, pressão arterial sistólica, temperatura retal, qualidade de indução e de recuperação, sedação, antinocicepção e grau de relaxamento muscular foram monitorados a cada cinco minutos durante 50 minutos. Os dados paramétricos foram avaliados pela análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey. Os dados não paramétricos foram avaliados pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn para identificar

quais grupos apresentavam diferença estatística significativa. O grau de significância estabelecido para as análises foi de 5% ($p < 0,05$). Os valores referentes aos parâmetros de frequência respiratória, saturação da oxihemoglobina periférica, temperatura, pressão arterial sistólica, início da perda de tônus muscular, latência e os períodos de recuperação parcial e total não apresentaram diferença entre os grupos. Já os valores de frequência cardíaca, relaxamento muscular, antinocicepção, grau de sedação e consumo de lidocaína apresentaram diferença significativa entre os mesmos momentos dos grupos CSM e CSD, e CSM e CD. Conclui-se que as associações de dexmedetomidina com cetamina racêmica e cetamina S(+) apresentaram os melhores índices de relaxamento muscular, sedação e antinocicepção e mostraram-se seguras para a realização de cirurgia de vasectomia em micos-leão-da-cara-dourada. Apesar dos grupos CSD e CD apresentarem bradicardia mais acentuada, os valores mantiveram-se dentro do limite esperado.

Palavras-chave: Anestesia. Primatas. Cetamina. Dexmedetomidina. Midazolam

ABSTRACT

REGO, M. A. F. **Evaluation of three chemical immobilization protocols in golden-headed lion tamarins (*Leontopithecus chrysomelas*) undergoing vasectomy surgery.** [Avaliação de três protocolos de contenção química de mico-leão-da-cara-dourada (*Leontopithecus chrysomelas*) para procedimento de vasectomia] 2017. 92 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

The Golden-headed lion tamarin, originally endemic to the southern Bahia region, was introduced in the state of Rio de Janeiro probably by illegal wildlife trade activity. The species is currently found in one of the remaining areas of natural occupation of the golden lion tamarin (*Leontopithecus rosalia*), which may compromise the survival of the latter. In order to mitigate this problem, an action plan was elaborated and the capture of golden-headed lion tamarins recommended. Both capture and chemical restraint procedures can cause stress and compromise homeostasis with a direct effect on the health and well-being of the animals. Besides that, current chemical immobilization protocols usually result in prolonged recovery times. This study aims to determine and compare the cardiovascular and respiratory effects of three different protocols for chemical immobilization of golden-headed lion tamarins. Thirty-five adult male specimens of *Leontopithecus chrysomelas* were studied. Animals were randomly separated into three groups: ketamine S(+) and midazolam (15 mg kg^{-1} and 0.5 mg kg^{-1}) (KSM group), ketamine S(+) and dexmedetomidine (15 mg kg^{-1} and $10 \mu\text{g kg}^{-1}$) (KSD group) and racemic ketamine and dexmedetomidine (15 mg kg^{-1} and $10 \mu\text{g kg}^{-1}$) (KD group). Periods of latency, immobilization and recovery were evaluated. Heart rate and rhythm, respiratory rate, peripheral oxyhemoglobin saturation, systolic blood pressure, rectal temperature, induction and recovery quality, sedation, antinociception, and degree of muscle relaxation were monitored every five minutes for 50 minutes. Parametric data were analyzed by using repeated measures analysis of variance (ANOVA) followed by a Tukey's test. Non-parametric data were analyzed by the Kruskal-Wallis test followed by Dunn's test. Values of $P < 0.05$ were considered statistically significant. No significant differences were found in respiratory rate, peripheral oxygen saturation, temperature, systolic blood pressure, onset of muscle tone loss, latency and partial and total recovery periods. Heart rate, sedation and muscle relaxation degrees, antinociception, and lidocaine consumption presented significant difference at the same moments between KSM and KSD and

between KSM and KD. Marked bradycardia was presented on KSD and KD groups, with values remaining within the normal range. This study demonstrated that combinations of dexmedetomidine with racemic ketamine and S(+) ketamine presents the best outcomes for muscle relaxation, sedation and antinociception and were safe for vasectomy surgery in golden-headed lion tamarins.

Key words: Anesthesia, Primates, Ketamine, Dexmedetomidine. Midazolam

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPC	adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
bpm	batimentos por minuto
CD	associação com cetamina e dexmedetomidina
CSD	associação com cetamina S(+) e dexmedetomidina
CSM	associação com cetamina S(+) e midazolam
CVP	complexo ventricular prematuro
FC	frequência cardíaca
FR	frequência respiratória
g	gramas
GABA	ácido gama-aminobutírico
IM	intramuscular
kg	quilograma
mg	miligrama
min	minutos
mL	mililitro
mm	milímetros
mrn	movimentos respiratórios por minuto
NMDA	N-metil-D-aspartato
°C	graus Celsius
PA	pressão arterial
PAS	pressão arterial sistólica
pH	potencial hidrogeniônico
pKa	força de dissociação da molécula
SaO ₂	saturação da oxihemoglobina no sangue arterial
SC	subcutâneo

seg	segundos
SpO ₂	saturação da oxihemoglobina periférica
µg	microgramas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Aplicação dos fármacos nos animais com auxílio de gaiola de prensa....	34
Figura 2 - Monitoração da frequência e ritmos cardíacos dos animais que receberam uma das três associações de fármacos	36
Figura 3 - Sensor do oxímetro de pulso acoplado ao dedo do animal submetido a uma das três associações de fármacos	37
Figura 4 - Aferição da pressão arterial sistólica com auxílio de <i>doppler</i> vascular do animal submetido a uma das três associações de fármacos.....	37
Figura 5 - Pinçamento digital com pinça anatômica.....	39
Figura 6 - Gaiolas individuais para recuperação anestésica dos animais submetidos a uma das três associações de fármacos	41
Figura 7 - Foto de traçado eletrocardiográfico em sensibilidade N e velocidade 50 mm/s de um indivíduo do grupo CSM. Observam-se complexos ventriculares prematuros isolados (setas amarelas) em ciclo de bigeminismo ventricular.....	47
Figura 8 - Foto de traçado eletrocardiográfico em sensibilidade N e velocidade 50 mm/s de um indivíduo do grupo CSM. Observam-se complexos ventriculares prematuros em sequência de três ou mais (círculo amarelo), caracterizando taquicardia ventricular paroxística	47
Figura 9 - Foto de traçado eletrocardiográfico em sensibilidade 2N e velocidade 25 mm/s de um indivíduo pertencente ao grupo CSD. Observam-se complexos ventriculares prematuros isolados (setas amarelas).....	48
Figura 10 - Foto de traçado eletrocardiográfico em sensibilidade N e velocidade 50 mm/s de um indivíduo do grupo CD. Observa-se em todo o traçado taquicardia ventricular polimórfica sustentada	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da frequência cardíaca (batimentos por minuto) nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017	44
Tabela 3 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da frequência respiratória (movimentos por minuto) nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017	50
Tabela 4 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da saturação da oxihemoglobina periférica (%) nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017	51
Tabela 5 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da temperatura corpórea (graus Celsius) nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017	53
Tabela 6 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017	54
Tabela 7 - Valores das medianas e respectivos intervalos interquartis dos escores de relaxamento muscular nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017	56
Tabela 8 - Valores das medianas e respectivos intervalos interquartis dos escores de antinocicepção nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017	57
Tabela 9 - Valores das medianas e respectivos intervalos interquartis dos escores de sedação nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017	58
Tabela 10 - Valores médios e seus respectivos desvios-padrão dos períodos compreendidos como início da perda de tônus (segundos), período de latência (segundos), período hábil (minutos), período de recuperação parcial e total (minutos) nos três grupos estudados.....	61

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Representação gráfica demonstrando os valores médios e respectivos desvios-padrão da frequência cardíaca (batimentos por minuto) dos animais dos três grupos nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017	45
Gráfico 2 - Representação gráfica demonstrando a porcentagem de arritmias encontradas nos animais dos três grupos durante os momentos de avaliação - São Paulo - 2017	46
Gráfico 3 - Representação gráfica demonstrando os valores médios e respectivos desvios-padrão da frequência respiratória (movimentos por minuto) dos animais dos três grupos nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017	49
Gráfico 4 - Representação gráfica demonstrando os valores médios e respectivos desvios-padrão da saturação de oxihemoglobina periférica (%) nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017	51
Gráfico 5 - Representação gráfica demonstrando os valores médios e desvios-padrão da temperatura corpórea (graus Celsius) dos animais dos três grupos nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017	52
Gráfico 6 - Representação gráfica demonstrando os valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) dos animais dos três grupos nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017	54
Gráfico 7 - Valores das medianas e respectivos intervalos interquartis do período compreendido como início da perda de tônus (segundos) e período de latência (segundos) nos três grupos estudados - São Paulo - 2017	59
Gráfico 8 - Valores das medianas e respectivos intervalos interquartis do período hábil, de recuperação parcial e total (minutos) nos três grupos estudados - São Paulo - 2017	60
Gráfico 9 - Valores das medianas e respectivos intervalos interquartis dos períodos de recuperação parcial e total (minutos) nos três grupos estudados - São Paulo - 2017	60

Gráfico 10 - Valores das medianas e respectivos intervalos interquartis do consumo de lidocaína (mg/kg) nos três grupos estudados - São Paulo - 2015/2016	
.....	61

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1	A ESPÉCIE (<i>Leontopithecus chrysomelas</i>)	21
2.2	AGENTES ANESTÉSICOS	22
2.2.1	Cloridrato de Cetamina	22
2.2.2	Midazolam	26
2.2.3	Dexmedetomidina	28
3	OBJETIVOS	31
4	MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1	PROJETO PILOTO	32
4.2	ANIMAIS	33
4.3	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	33
4.4	AVALIAÇÃO DO PROCEDIMENTO	35
4.4.1	Funções vitais	36
4.4.2	Relaxamento muscular	38
4.4.3	Antinocicepção	38
4.4.4	Sedação	39
4.4.5	Períodos anestésicos	40
4.4.6	Recuperação anestésica	40
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
5	RESULTADOS	43
5.1	TEMPO CIRÚRGICO	43
5.2	FREQUÊNCIA CARDÍACA	43
5.3	RITMO CARDÍACO	45
5.4	FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA	49
5.5	SATURAÇÃO DA OXIHEMOGLOBINA PERIFÉRICA	50
5.6	TEMPERATURA CORPÓREA	51
5.7	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA	53
5.8	RELAXAMENTO MUSCULAR	55
5.9	ANTINOCICEPÇÃO	56
5.10	SEDAÇÃO	57
5.11	PERÍODOS ANESTÉSICOS	58
5.12	CONSUMO DE LIDOCAÍNA	61
6	DISCUSSÃO	63
7	CONCLUSÃO	75
	REFERÊNCIAS	76
	APÊNDICES	91

1 INTRODUÇÃO

O mico-leão-da-cara-dourada (*Leontopithecus chrysomelas*) habita originalmente a região sudeste da Bahia e extremo nordeste de Minas Gerais. Foi introduzido inadvertidamente na região de Niterói, Rio de Janeiro, provavelmente por meio do tráfico e atualmente é encontrado em uma das áreas remanescentes de ocupação natural do mico-leão-dourado (*Leontopithecus rosalia*).

Apesar do gênero ser endêmico no Brasil, a introdução de qualquer uma das espécies em áreas que não são encontrados originalmente pode acarretar em ameaças graves para o ambiente e prejuízos socioeconômicos. Por pertencerem ao mesmo gênero, as duas espécies apresentam hábitos comportamentais e alimentares semelhantes. O aumento populacional de ambas, em uma área já degradada e próxima da capacidade de suporte, acarreta em uma disputa direta por território e alimento. Como consequência direta, há o acréscimo dos óbitos por confrontos diretos e por disseminação de doenças.

Outro fator que agrava a sobrevivência desses animais é a introdução de doenças decorrentes da soltura indiscriminada causando o aumento da mortalidade.

Todos esses fatores podem causar desequilíbrio populacional e comprometer a sobrevivência do mico-leão-dourado. Assim, é urgente a remoção dos grupos de mico-leão-da-cara-dourada da região de Niterói antes que o aumento e a expansão dessa espécie tornem inviável sua retirada, causando um impacto irreversível na população do mico-leão-dourado.

Visando mitigar esse problema, foi criado um Plano de Ação Nacional para a Conservação dos Mamíferos da Mata Atlântica Central, coordenado pelo Centro Nacional de Pesquisa e Conservação de Primatas Brasileiros (CPB) do Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio), o qual recomenda a captura dos animais introduzidos no Rio de Janeiro para que sejam translocados para uma área de distribuição original da espécie, no estado da Bahia.

A captura foi realizada pela ONG Instituto Pri-Matas e os animais permaneceram em quarentena no Centro de Primatologia do Rio de Janeiro, onde foi realizada uma série de exames para posterior soltura. Alguns animais já apresentaram resultados positivos para doenças que impediram a sua soltura e, por isso, foram destinados à cativeiro. A área selecionada para a soltura desses grupos

já atingiu o seu limite, porém ainda existiam animais que necessitariam ser capturados. Portanto, esses indivíduos foram destinados a instituições zoológicas e para isso, os machos foram submetidos à cirurgia de vasectomia e a utilização de protocolos anestésicos e analgésicos seguros se fez imprescindível.

A anestesia de primatas apresenta diversas dificuldades. Por serem animais agitados e, muitas vezes, agressivos, as vias mais procuradas e eficientes para a administração de fármacos são a oral e a intramuscular, já que a via intravenosa dificilmente é acessível com o animal acordado. Este fato, por si só, implica na necessidade de fármacos de ação rápida que não causem problemas em administração extravascular.

Procedimentos de captura e contenção química produzem estresse e afetam diretamente a homeostase, podendo alterar a saúde e o bem estar dos animais, além de representarem risco direto a integridade dos envolvidos. Somando-se a isso, o fato de os protocolos de capturas atuais gerarem um período de recuperação prolongado, as avaliações e aperfeiçoamentos desses métodos em animais selvagens são muito importantes. Ademais, a alteração na homeostase e a demora na recuperação anestésica podem alterar resultados de pesquisas ou influir negativamente para o esforço de conservação, por se tratarem de animais que vivem em grupo e necessitam retornar rapidamente antes que sejam abandonados.

Atualmente, os protocolos mais utilizados na indução da anestesia são as associações de cetamina, anestésico dissociativo, com midazolam, benzodiazepínico ou um sedativo agonista alfa-2 adrenérgico. Embora todos os protocolos sejam eficientes, observam-se, muitas vezes, efeitos adversos como agitação, perda na capacidade de termorregulação e alterações nas frequências cardíaca e respiratória, principalmente quando os agonistas alfa-2 adrenérgicos são utilizados (CAPUANO; LERCHE; VALVERDE, 1999).

Apesar da eficácia desses protocolos na contenção de primatas para procedimentos rápidos e minimamente invasivos, não existe nenhum estudo relacionando-os aos procedimentos cirúrgicos. Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar as associações farmacológicas de cetamina racêmica ou cetamina S(+) com dexmedetomidina comparadas à cetamina com midazolam em mico-leão-dourado submetidos à cirurgia de vasectomia.

Devido a deficiência de informações relacionadas a procedimentos cirúrgicos em primatas do novo mundo e a necessidade de utilizar a campo

protocolos seguros e com efeito antinociceptivo desejável, esse estudo foi o primeiro a demonstrar que a associação de cetamina com dexmedetomidina permitiu a realização de cirurgia de vasectomia em mico-leão-da-cara-dourada.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A ESPÉCIE (*Leontopithecus chrysomelas*)

O Brasil é um país de megadiversidade, abrigando aproximadamente 14% da biota mundial e a maior diversidade de mamíferos, com mais de 530 espécies descritas. A região da Mata Atlântica é a segunda em termos de diversidade de mamíferos no Brasil, porém em relação a sua área, acredita-se possuir um número maior de espécies quando comparada a Amazônia (COSTA et al., 2005; REIS et al., 2011).

Existem no Brasil 18 gêneros e 131 espécies e subespécies de primatas, sendo algumas endêmicas de determinadas regiões (IUCN, 2008), e dentre essa diversidade encontra-se a família Callitrichidae, composta pelos gêneros *Cebuela*, *Callithrix*, *Saguinus* e *Leontopithecus*, sendo esse último o de maior porte dentro da família, com comprimento médio de 587 mm e peso médio de 499g (COIMBRA-FILHO, 1969), estando representado por quatro espécies: *L. rosalia*, *L. chrysopygus*, *L. caissara* e *L. chrysomelas*.

O gênero *Leontopithecus* apresenta a maior área de vida e são os maiores animais dentre os calitriquídeos (RYLANDS, 1993). Possuem mãos longas adaptadas ao forrageio em bromélias e ocos de árvores (FERRARI, 1993; BICCA-MARQUES, 1999), alimentando-se de insetos, pequenos vertebrados, flores, frutos, exsudatos e néctar (KLEIMAN; HOAGE; GREEN, 1988). A face é quase nua cercada de pelos na cabeça e pescoço, dando origem ao nome comum. A espécie *L. chrysomelas* apresenta o corpo de coloração negra, com a juba ao redor da face, braços e base da cauda dourados (KLEIMAN; HOAGE; GREEN, 1988). Vivem em grupos que variam de dois a 14 indivíduos, com mais de um macho adulto, jovens de diferentes idades e uma fêmea reprodutora (KLEIMAN; HOAGE; GREEN, 1988; BAKER; BALES; DIETZ, 2002), sendo a estação reprodutiva entre setembro e fevereiro, com quatro meses de gestação e nascimento de gêmeos (KLEIMAN; HOAGE; GREEN, 1988).

Atualmente, a espécie *Leontopithecus chrysomelas* está listada como “Endangered” pela IUCN *Red List of Threatened Species* devido, principalmente, a

redução intensa de população estimada ser maior que 50% nos últimos 21 anos e pela taxa elevada de desmatamento florestal e fragmentação da população remanescente (IUCN, 2008).

2.2 AGENTES ANESTÉSICOS

2.2.1 Cloridrato de Cetamina

Os fármacos dissociativos impedem a transmissão ascendente das regiões cerebrais responsáveis pelo estado de consciência ao invés de causarem uma depressão generalizada de todos os centros cerebrais como os demais agentes anestésicos (CORSEN; MIYASAKA; DOMINO, 1968). Produzem perda de consciência e analgesia dose-dependentes e seus efeitos são rapidamente observados devido ao baixo peso molecular, pKa próximo ao pH fisiológico e alta solubilidade. Deprimem seletivamente a função neuronal do eixo corticotálâmico e o núcleo central do tálamo e estimulam partes do sistema límbico incluindo o hipocampo (MIYASAKA; DOMINO, 1968).

Os efeitos anestésicos, analgésicos, psicomiméticos e neuroprotetores se dão pelo antagonismo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), apresentando, também, efeitos anticonvulsivos (KOHR; DURIEUX, 1998). Os efeitos causados pelos agentes dissociativos podem decorrer da sua ação nos canais de cálcio, sódio e potássio; depressão dos receptores de acetilcolina; ativação dos receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA); e por deprimirem células nociceptivas da formação reticular e as atividades das células das laminae I e V do corno dorsal da medula (KITAHATA; TAUB; KOSAKA, 1973; OHTANI et al., 1979).

Os efeitos adversos mais evidentes promovidos pelo uso isolado desses fármacos são ataxia, aumento da atividade motora, hiperreflexia, sensibilidade ao toque e recuperação agitada (WRIGHT, 1982). A utilização de medicação pré-anestésica ou associação com outros fármacos como benzodiazepínicos e agonistas alfa-2 adrenérgicos diminuem a ocorrência de tais efeitos (FAULK, 1978; TOFT; ROMER, 1987).

Os efeitos cardiovasculares apresentados incluem efeitos simpatomiméticos mediados pelo sistema nervoso central (SNC), inibição da recaptação de catecolaminas nas terminações nervosas simpáticas, vasodilatação e efeito inotrópico no miocárdio (IVANKOVITCH et al., 1974; SALT; BARNES; BESWICK, 1979). Os valores da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) aumentam como resultado do aumento da atividade simpática (WONG; JEMKINS, 1974). Em cães e gatos, enquanto os valores da FC, PA e o débito cardíaco aumentam, os valores da resistência vascular periférica permanecem inalterados (HASKINS; PEIFFER; STOWE, 1975; NAKAJIMA; AZUMI; YATABE, 1978).

Dentre os anestésicos dissociativos, o mais comumente utilizado é a cetamina, que produz analgesia principalmente pelo antagonismo não competitivo dos receptores NMDA (EIDE et al., 1997), sendo a dose necessária para bloquear esses receptores significativamente baixa (DUQUE; VALADÃO; FARIAS, 2004). As concentrações elevadas de cetamina também podem produzir efeitos iguais aos dos anestésicos locais bloqueando os canais de sódio (SCHELLER et al., 1996).

Além desses efeitos, a cetamina atua em receptores opioides ($\mu > \kappa > \sigma$), receptores nicotínicos e muscarínicos, canais de potássio e de cálcio. Entretanto, seus principais efeitos farmacológicos são mediados pela inibição não competitiva dos receptores NMDA (DUQUE; VALADÃO; FARIAS, 2004).

Duque, Valadão e Farias (2004) relataram que a administração de cetamina em doses anestésicas promove anestesia, analgesia, amnésia, medo e ansiedade. Descrevem ainda que esse fármaco é um depressor direto de áreas corticais da associação somatosensorial que formam o sistema límbico e supressor da transmissão nociceptiva na formação reticular mesencefálica e do núcleo medial talâmico, deste modo o SNC não recebe a informação do processo sensorial e, conseqüentemente, o significado emocional não pode ser avaliado.

A cetamina aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, como resultado da vasodilatação cerebral e do aumento da pressão arterial sistêmica (SHAPIRO; WYTE; HARRIS, 1972) não sendo indicada em pacientes com pressão intracraniana elevada. Promove estimulação do sistema nervoso simpático aumentando a pressão arterial, frequência cardíaca e contratilidade miocárdica (WHITE; ROMERO, 2006). Está associada com aumento de secreções das vias aéreas e supõe-se que seus efeitos simpatomiméticos sejam responsáveis pela broncodilatação, mas essas respostas podem ser amenizadas pela administração concomitante de vários outros

agentes (barbitúricos, benzodiazepinas, anestésicos inalatórios) e intensificados pelo pancurônio (WHITE; ROMERO, 2006).

A cetamina possui dois enantiômeros, levo-rotatório, R(-), e dextro-rotatório, S(+), e pode ser encontrada comercialmente em formulações compostas somente do enantiômero S(+) ou da mistura racêmica dos dois enantiômeros (LAURETTI et al., 2000). O enantiômero S(+) tem menor efeito cardiodepressor e maior afinidade pelo receptor de NMDA do que o enantiômero R(-). Estudos avaliando os efeitos da cetamina e a existência de estereoseletividade entre os isômeros quanto ao bloqueio da cardioproteção são extensivamente discutidos (FISHER; CODERRE; HAGEN, 2000; MOLOJAVYI et al., 2001; MULLENHEIM et al., 2001). A cetamina S(+), ao contrário do isômero negativo e do racemato, não bloqueia a atividade cardioprotetora contra isquemia, não tendo sido registrada nenhuma influência sobre as alterações nos canais de sódio (MOLOJAVYI et al., 2001). Souza et al. (2002) concluíram que a cetamina S(+) apresentou efeitos similares aos observados pelo uso de cetamina racêmica na eletrofisiologia cardíaca.

Estudo comparando os efeitos hemodinâmicos entre a cetamina S(+) e cetamina racêmica em cães não evidenciaram diferenças significativas entre os fármacos (MUIR; HUBBELL, 1988). O uso de cetamina em cães desencadeia um incremento no trabalho ventricular esquerdo, com consequente aumento do débito cardíaco e da pressão arterial média, podendo ocorrer diminuição do volume sistólico do ventrículo esquerdo (SCHWARTZ; HORWITZ, 1975; TOKICS et al., 1983; HASKINS; FARVER; PATZ, 1986).

A administração de cetamina pode deflagrar alterações no ritmo e na condução elétrica do coração podendo ser evidenciados infra e supra desnivelamentos do segmento ST, sugerindo quadro de hipóxia do músculo cardíaco (PEREIRA; LAUS; NUNES, 1992).

Koinig e Marhofer (2003) observaram que a cetamina S(+) promoveu mais efeitos anestésicos em relação ao isômero R(-), além de menor efeito alucinógeno. Em um estudo realizado por Lauretti et al. (2000) em seres humanos, a cetamina S(+) determinou analgesia mais intensa e recuperação sem efeitos psicodélicos, quando comparado com a forma racêmica. Em cães, estudos avaliando a potência anestésica entre cetamina racêmica e cetamina S(+), não demonstraram efeitos superiores do isômero S(+) quando comparados ao racemato (DELEFORGE et al., 1991; DUQUE et al., 2005). Foi demonstrado, em estudo realizado no homem, que a

cetamina S(+) tem poder analgésico de 2-4 vezes maior que a forma racêmica (PFENNINGER; DURIEUX; HIMMELSEHER, 2002). Em um de seus trabalhos, White, Shüttler e Shafer (1985) concluíram que o enantiômero S(+), além de promover anestesia mais segura, proporciona menos efeitos colaterais pós-hipnóticos que o isômero R(-). A cetamina S(+) apresentou-se mais eficiente tanto em relação ao potencial de sedação quanto de analgesia em procedimentos de cateterização cardíaca em crianças e recém-nascidos, comparada à cetamina racêmica (PEES et al., 2003). Em contrapartida, Duque, Valadão e Farias (2004), em estudo comparando os efeitos da analgesia preemptiva no tratamento de dor pós-incisional em cães após administração peridural de cetamina racêmica ou cetamina S(+), concluíram que, apesar do conhecido efeito analgésico e anestésico superior da cetamina S(+) em relação à forma racêmica, quando administrada por via peridural, o racemato apresentou-se superior.

A cetamina tem sido amplamente utilizada na contenção química de primatas para procedimentos minimamente invasivos, tanto isolada quanto em associação com outros fármaco (SELMÍ et al., 2004a, 2004b; THERIAULT; REED; NIEKRASZ, 2008; FURTADO et al., 2010; BAKER et al., 2013). Alguns estudos em primatas do novo mundo demonstraram que, mesmo em doses baixas (1; 2,5 e 5 mg/kg), a administração isolada de cetamina produz espasmos musculares, meneios de cabeça, reflexo de lambedura, lentidão e salivação (SHIIGI; CASEY, 1999; 2001; BAKER et al., 2013). Outro estudo realizado na espécie, observou nas doses de 6, 10 e 15 mg/kg, sedação adequada para remover os animais das gaiolas e posicioná-los para o experimento. Porém, todos apresentaram sialorreia e meneios de cabeça durante a avaliação (THERIAULT; REED; NIEKRASZ, 2008).

Devido a esses efeitos indesejáveis, a cetamina é mais comumente utilizada em associação a outros fármacos, como os benzodiazepínicos e os agonistas alfa-2 adrenérgicos. Para espécies de médio porte, a cetamina, em doses de 10 a 15 mg/kg associada ao diazepam, possibilitou a contenção para procedimentos clínicos e colheita de material biológico com rápido retorno do animal ao grupo (WOOLFSON; FORAN; FREEDMAN, 1980).

2.2.2 Midazolam

Os benzodiazepínicos produzem a maioria dos efeitos por meio da modulação dos neurotransmissores mediados pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibitório primário do sistema nervoso dos mamíferos, potencializando sua ação inibitória no córtex e em estruturas límbicas (TANELIAN; KOSEK; MODY, 1993). Existem dois tipos principais de receptores GABA envolvidos na transmissão neuronal: GABA_A e GABA_B. O receptor GABA_A é um complexo de canal de cloro envolto por cinco subunidades de glicoproteínas e sua ativação necessita de duas moléculas GABA. Sua ativação aumenta rapidamente o influxo de cloreto pelo canal gerando um rápido potencial inibitório pós-sináptico (TANELIAN; KOSEK; MODY, 1993). Os receptores GABA_B são indiretamente acoplados à canais de potássio e sua ativação impede o influxo de cálcio inibindo a produção de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPc) por meio de mecanismos celulares mediados pela proteína G. Sua ativação permite a passagem lenta de potássio pelo canal gerando um potencial inibitório pós-sináptico mais lento.

A modulação do neurotransmissor GABA também exerce importante função na via de nocicepção. A ativação dos receptores inibe a via descendente antinociceptiva e aumenta a sensibilidade aos estímulos nocivos (HAMMOND, GRAHAM, 1997), de modo que a administração de benzodiazepínicos pode antagonizar o efeito analgésico dos opioides (KISSIN; BROWN; BRADLEY, 1990).

Basicamente os benzodiazepínicos se ligam aos seus receptores, os quais estão localizados no complexo do receptor GABA_A, estimulando a ligação do GABA com o receptor, aumentando a frequência de abertura dos canais e hiperpolarizando a membrana celular, o que reduz a excitabilidade neuronal. São classificados em agonista, agonistas inversos e antagonistas. Os agonistas se ligam aos receptores produzindo efeitos sedativos, ansiolíticos, relaxamento muscular e efeitos anticonvulsivantes. Os agonistas inversos se ligam ao mesmo receptor, porém produzem efeitos opostos. Já os antagonistas apresentam alta afinidade ao receptor bloqueando-o e impedindo a ligação de qualquer molécula e a consequente ativação do mesmo (LEMKE, 2007).

O midazolam é, provavelmente, o benzodiazepínico mais utilizado em medicina veterinária, pois promove sedação e relaxamento muscular na maioria das

espécies. A formulação apresenta pH 3,5 e é solúvel em água, porém após administração, o midazolam muda sua conformação química se tornando solúvel em lipídeos em pH fisiológico. Apresenta boa absorção após administração intramuscular, acima de 90%, e atinge o pico de concentração plasmática após 15 minutos (COURT; GREENBLATT, 1992). Apresenta alta ligação proteica (>95%) e atravessa rapidamente a barreira encefálica. É biotransformado no fígado e excretado pela urina (VREE; BAARS; BOOIJ, 1981).

Após administração intravenosa em cães, a meia-vida de eliminação pode variar de 22 a 77 minutos (COURT; GREENBLATT, 1992; BROWN; JACOBSON; HARTSFIELD, 1993). É mais lipofílico que o diazepam e apresenta maior afinidade pelos receptores. Pode promover agitação transitória em cães (COURT; GREENBLATT, 1992) e, em gatos, é comum desencadear excitação após administração e comportamento anormal durante a recuperação (ILKIW; SUTER; MCNEAL, 1998).

Promove poucos efeitos cardiorrespiratórios, podendo aumentar o débito cardíaco em 10% a 20% e apneia transitória após administração intravenosa e redução discreta na pressão arterial decorrente da redução da resistência vascular periférica (JONES; STEHLING; ZAUDER, 1979; FORSTER et al., 1980).

Geralmente o midazolam é utilizado em associação com a cetamina em primatas, promovendo excelente relaxamento muscular com poucos efeitos adversos (FURTADO et al., 2010; VOTAVA et al., 2011; RAPOSO et al., 2015). Em macacos-prego, o midazolam pode apresentar menor potencial de alteração na frequência cardíaca, além de não causar arritmias comparada à cetamina, mantendo os valores próximos aos fisiológicos para a espécie (CAPRIGLIONE et al., 2013). Além disso, o midazolam pode ser utilizado para promover sedação leve com relaxamento muscular objetivando diminuir o estresse e facilitar a contenção física (PULLEY; ROBERTS; LERCHE, 2004; CAPRIGLIONE et al., 2013).

2.2.3 Dexmedetomidina

Os receptores alfa-2 adrenérgicos são encontrados por todos os tecidos do corpo e a noradrenalina é o neurotransmissor endógeno que se liga à esses receptores. São encontrados nas fendas pré e pós-sinápticas e no endotélio vascular e nas plaquetas. Os efeitos sedativos e ansiolíticos são mediados pela ativação dos receptores supra-espinhais ou por receptores pós-sinápticos localizados no *locus ceruleus* e pela redução do neurotransmissor noradrenalina no sistema nervoso, tanto central quanto periférico, que leva à redução de catecolaminas circulantes e caracteriza a ação simpatolítica (LEMKE, 2004; BACCHIEGA; SIMAS; PINTO, 2008). Os efeitos analgésicos são mediados pela ativação de receptores localizados no corno dorsal da medula (LEMKE, 2004). A ligação desses receptores inibe a liberação de substância P, a qual esta envolvida com a sensação da dor (GRUBB; RIEBOLD; HUBER, 1993).

Existem três subtipos de receptores alfa-2: A, B e C. A ativação dos receptores α_{2A} promove sedação, analgesia supra-espinhal, bradicardia e hipotensão. Os receptores α_{2B} ativados aumentam a resistência vascular e causam bradicardia reflexa. Os receptores α_{2C} mediam hipotermia quando ativados (MAZE; TRANQUILLI, 1991; MAZE; FUJINAGA, 2000; GUIMARAES; MOURA, 2001).

Em contraste com os efeitos mediados por receptores α_2 , a ativação de receptores α_1 produz excitação, rigidez muscular e aumento da atividade motora animal (PUUMALA; RIEKKINEN; SIRVIO, 1997). Esses comportamentos também são observados quando se aplicam doses elevadas de fármacos agonistas α_2 adrenérgicos que apresentam alguma afinidade com receptores α_1 , como a xilazina (DOZE; CHEN; LI, 1989; AMBRISKO; HIKASA, 2002). Os efeitos adversos mais comumente observados nessa classe de agentes são depressão cardiorrespiratória dose-dependente, alterações de ritmo cardíaco e aumento da pressão arterial, seguido de rápida diminuição da mesma, resultantes do aumento do tônus vagal. Outros efeitos que podem ser observados são a redução da motilidade intestinal, aumento do tônus uterino e aumento da glicemia (McNEEL; HSU, 1984; JEDRUCH; GAIEWSKI; RATAISKA-MICHALCZAK, 1989).

Devido a seus efeitos, o uso de agonistas α_2 adrenérgicos é mais aconselhável em animais hípidos devido a vasoconstrição inicial e a bradicardia

reflexa que podem ser deletérias em animais que apresentem alguma morbidade. Podem ser utilizados isoladamente ou em associação, diminuindo as doses dos anestésicos injetáveis e dos agentes inalatórios e potencializando os efeitos dos fármacos analgésicos (LEMKE, 2004).

Alguns pacientes podem ser refratários aos efeitos sedativos dos agonistas alfa-2 adrenérgicos principalmente se estiverem sob estresse, medo, excitação e dor. Todas essas condições aumentam a liberação de catecolaminas que podem interferir na redução de neurotransmissores inibitórios que seriam liberados pela administração dos agonistas alfa-2 adrenérgicos (LEMKE, 2007).

A dexmedetomidina é um fármaco aprovado em 1999 pela FDA (*Food and Drug Administration*) nos Estados Unidos, para o uso com fins sedativos e analgésicos. Atua principalmente nos receptores do subtipo alfa-2A, responsáveis pela analgesia, anestesia e sedação. Estes receptores ficam concentrados no *locus ceruleus* e fazem a transmissão de estímulos nervosos para o córtex e sistema límbico (BACCHIEGA; SIMAS; PINTO, 2008). Em um estudo realizado por Kuusela et al. (2001), foi encontrado que a maior parte dos efeitos sedativos da medetomidina foi causada pelo dextroisômero e não pelo levoisômero, o que, em teoria, significaria que a dexmedetomidina, composta 100% pelo dextroisômero, seria mais eficiente que a medetomidina, que é composta por apenas 50% da forma mais ativa.

Com relação aos efeitos anestésicos, a dexmedetomidina promove sedação e relaxamento muscular, além de analgesia mais duradoura (BAGATINI et al., 2002; VILLELA; NASCIMENTO JUNIOR, 2003; SELMI et al., 2004a, 2004b). Em anestesia balanceada, esse fármaco diminui, consideravelmente, a utilização de opioides, agentes hipnóticos e anestésicos inalatórios (AANTAA et al., 1990; KUUSELA et al., 2001).

Em um estudo realizado em cães, Hatschbach et al. (2005) concluíram que a dexmedetomidina é capaz de promover sedação quando aplicada isoladamente em infusão contínua ou associada a cetamina ou atropina; entretanto com a cetamina, a dose de 3 µg/kg do agente agonista alfa-2 adrenérgico não foi suficiente para abolir os reflexos laringotraqueais. Com relação aos efeitos nas funções vitais, foram encontradas discretas diminuições das frequências cardíaca e respiratória e na temperatura retal, sem maiores alterações. Neste estudo, também se encontrou que o período de latência da dexmedetomidina associada à cetamina foi menor que

o da dexmedetomidina isolada. Em comparação com a medetomidina, Kuusela et al. (2001) encontraram que, em cães, a dexmedetomidina é mais potente.

Souza et al. (2010) demonstraram que gatas que receberam infusão contínua de dexmedetomidina apresentaram redução dos parâmetros vitais sem alterações na pressão arterial média. Além disso, tanto animais tratados por infusão intravenosa quanto aqueles tratados pela via peridural apresentaram redução da dose dos fármacos empregados na indução da anestesia.

Em comparação com a associação propofol e fentanil em seres humanos, a dexmedetomidina provocou maior depressão cardiovascular, com alterações de pressão e frequência cardíaca, além de um em cada dois indivíduos apresentar agitação ou episódios de dor durante o procedimento de endoscopia (MÜLLER, 2008).

Em um estudo em *Sapajus*, a administração de medetomidina provocou excitação nos animais durante o processo de presa na gaiola de contenção (THERIAULT; REED; NIEKRASZ, 2008). Tal efeito pode decorrer do acúmulo de catecolaminas anterior a administração do fármaco em animais que passaram por estresse prévio. No mesmo estudo, os animais que receberam apenas o agonista alfa-2 não demonstraram efeito sedativo satisfatório, mesmo em altas doses. Apesar de os animais parecerem sedados, após o estímulo tátil eram capazes de se locomoverem e escalar. Outro fator negativo associado a administração de agonista alfa-2 adrenérgico quando associado a cetamina é o longo período de recuperação anestésico (BAKKER, et al., 2013).

Em um estudo realizado com mico-leão-da-cara-dourada, Selmi et al. (2004b) demonstraram que a associação de cetamina com dexmedetomidina apresenta sedação mais prolongada com menor tempo de indução e melhor sedação e analgesia quando comparada a associação de cetamina com medetomidina. Por outro lado, a dexmedetomidina promoveu depressão cardiovascular mais intensa. Já Theriault et al. (2008) conseguiram efeitos suficientes para manipulação apenas nos animais que receberam as doses superiores de cetamina. Associada à cetamina, a dexmedetomidina potencializa a analgesia e o relaxamento muscular mesmo com doses mais baixas do dissociativo (SELMÍ et al., 2004a).

3 OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivos:

- avaliar os efeitos cardiovasculares e respiratórios promovidos pela associação de cetamina S(+) com midazolam ou dexmedetomidina e cetamina racêmica com dexmedetomidina em mico-leão-da-cara-dourada submetidos à cirurgia de vasectomia;
- determinar os períodos de latência, hábil e de recuperação dos três protocolos propostos;
- avaliar os graus de relaxamento, sedação e antinocicepção promovidos pelas associações farmacológicas empregadas.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 PROJETO PILOTO

Previamente a iniciação desse projeto, era utilizada a associação cetamina racêmica¹ (10 mg/kg) com midazolam² (0,5 mg/kg) para a realização da cirurgia de vasectomia, porém os animais apresentavam relaxamento muscular insatisfatório e pouca analgesia transoperatória. Além da necessidade de reaplicar o fármaco dissociativo em todos os procedimentos, o período de recuperação e o retorno do animal ao grupo eram prolongados. Primeiramente foi proposto aumentar a dose de midazolam, porém os animais apresentavam período de excitação após a aplicação e o requerimento suplementar durante o procedimento não foi alterado. Assim, a dose de midazolam foi mantida e a de cetamina S(+) passou para 15 mg/kg, considerada mais eficaz para a realização cirúrgica.

Entretanto, o relaxamento muscular e a analgesia transoperatória não eram adequadas e foi sugerido um novo protocolo com cetamina e dexmedetomidina. As doses utilizadas foram baseadas nos estudos de Selmi et al. (2004a). Neste estudo, os autores compararam três associações de dexmedetomidina e cetamina racêmica nas doses de 5/10, 10/10 e 10/5mg/kg, respectivamente e observaram que os animais que receberam 10/10 e 10/5mg/kg apresentaram melhor relaxamento e sedação. Então, partiu-se desses valores e adaptou-se para a realização do procedimento cirúrgico sem a necessidade de reaplicação dos fármacos. Para tal, foram anestesiados três animais com as doses sugeridas por Selmi et al. (2004a) e mais três indivíduos com doses maiores até a obtenção de doses que os animais permitiam a intervenção sem a necessidade de intervenção medicamentosa e com relaxamento satisfatório.

¹ Cetamina® Cristália, São Paulo-SP, Brasil

² Dormire® Cristália, São Paulo-SP, Brasil

4.2 ANIMAIS

Foram utilizados 45 espécimes de *Leontopithecus chrysomelas* de vida livre, distribuídos entre os grupos CSM, CSD e CD, com pesos médios $\pm$ desvios padrão de 518 ± 84 , 541 ± 68 , 538 ± 68 gramas, respectivamente, capturados pela ONG PRI-MATAS na região de Niterói, Rio de Janeiro e mantidos no Centro de Primatologia do Rio de Janeiro (CPRJ) e submetidos a cirurgia de vasectomia. O experimento foi aprovado no Comitê de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (protocolo N° 5215071214) e autorizado pelo Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade - SISBIO, sob o número 30939-15.

Todos os procedimentos foram realizados no período matutino e somando-se ao fato desses animais apresentarem hábitos diurnos, não se alimentando durante a noite, foi realizado jejum alimentar de 12 horas. A água foi disponibilizada até 2 horas antes do procedimento. Todos os animais foram pesados previamente a administração dos fármacos por transferência direta da gaiola de transporte para a gaiola de contenção a fim de se utilizar a dose exata para cada fármaco.

4.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

A escolha do protocolo utilizado foi realizada por meio de sorteio por um colaborador onde o pesquisador não tinha conhecimento dos fármacos que estavam sendo administrados garantindo que os dados não sofressem qualquer interferência ou manipulação durante a coleta.

Os animais foram distribuídos em três grupos e submetidos aos seguintes protocolos:

- Grupo CSM: cetamina S(+)³ (15 mg/kg) + midazolam² (0.5 mg/kg) por via intramuscular;

³ Ketamin (S+)® Cristália, São Paulo-SP, Brasil

- Grupo CSD: cetamina S(+)³ (15 mg/kg) + dexmedetomidina⁴ (10 µg/kg) por via intramuscular;
- Grupo CD: cetamina racêmica¹ (15 mg/kg) + dexmedetomidina⁴ (10 µg/kg) por via intramuscular.

A administração dos fármacos foi realizada por meio de aplicação direta na musculatura do quadríceps femoral, com seringa em gaiola de captura adaptada com uma prensa evitando movimentação do animal e possíveis traumatismos (Figura 1).

Figura 1 - Aplicação dos fármacos nos animais com auxílio de gaiola de prensa

Fonte: Rego, M. A. F. (2017)

Após a administração dos fármacos, foram avaliados o período de latência, os valores das frequências cardíaca e respiratória, temperatura retal, saturação da oxihemoglobina periférica, pressão arterial sistólica, grau de relaxamento muscular, da sedação, da antinocicepção e os períodos de recuperação. Os parâmetros foram mensurados a cada cinco minutos durante 50 minutos a partir do início da contenção química, sendo M0 correspondente aos 5 minutos após a aplicação farmacológica, M1 aos 10 minutos e assim sucessivamente até M9 referente ao tempo de 50 minutos. Todos os parâmetros foram anotados em ficha individual e os protocolos só

⁴ Precedex® Abbott, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

foram conhecidos após a realização do procedimento em todos os espécimes capturados.

O procedimento cirúrgico de vasectomia foi realizado pelo mesmo cirurgião tornando a avaliação mais padronizada garantindo que a técnica utilizada e o tempo cirúrgico não variassem ao longo do estudo.

Quando os animais apresentavam movimentação em resposta ao estímulo cirúrgico, administrava-se lidocaína 2%⁵, sem vasoconstritor, no local da incisão na dose de 4 mg/kg e aguardava-se 60 segundos até a retomada do procedimento. Para minimizar a perda de temperatura corpórea durante o procedimento foi utilizado colchão térmico⁶.

Ao final do procedimento todos os animais receberam cloridrato de tramadol⁷ (2 mg/kg) por via intramuscular e meloxicam⁸ (0,2 mg/kg) para garantir um conforto pós-operatório adequado e analgesia satisfatória.

4.4 AVALIAÇÃO DO PROCEDIMENTO

Imediatamente após a administração dos fármacos, os animais foram avaliados clinicamente com base nos parâmetros fisiológicos: frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial e temperatura, concomitantemente foram avaliadas a resposta aos estímulos externos (sedação), antinocicepção, o grau de relaxamento muscular e os períodos de latência, de imobilização (hábil) e de recuperação.

Todos os animais foram observados para a presença dos efeitos adversos, tais como ocorrência de excitação, salivação, tremores e vômito na indução.

⁵ Xylestesin® Cristália, São Paulo-SP, Brasil

⁶ Colchonete térmico, Esteke, São Paulo, Brasil

⁷ Tramadon® Cristália, São Paulo-SP, Brasil

⁸ Maxicam® 0,2%, Ouro Fino, São Paulo-SP, Brasil

4.4.1 Funções vitais

A frequência e ritmos cardíacos foram avaliados com auxílio de monitor eletrocardiógrafo⁹ (Figura 2).

Figura 2 - Monitoração da frequência e ritmos cardíacos dos animais que receberam uma das três associações de fármacos

Fonte: Rego, M. A. F. (2017)

A frequência respiratória foi avaliada por meio da visualização dos movimentos torácicos. A saturação da oxihemoglobina no sangue periférico foi avaliada por meio de sensor do oxímetro de pulso⁹ acoplado no dedo ou orelha do animal (Figura 3).

⁹ DX 2022, Dixtal Digital, Manaus, Brasil

Figura 3 - Sensor do oxímetro de pulso acoplado ao dedo do animal submetido a uma das três associações de fármacos

Fonte: Rego, M. A. F. (2017)

A pressão arterial foi avaliada por meio da média de três mensurações consecutivas, por método não invasivo com auxílio de *doppler* vascular¹⁰ e o manguito, colocado no membro torácico, apresentou largura de aproximadamente 40% do diâmetro do membro (Figura 4).

Figura 4 - Aferição da pressão arterial sistólica com auxílio de *doppler* vascular do animal submetido a uma das três associações de fármacos

Fonte: Rego, M. A. F. (2017)

¹⁰ Parks Medical Eletronic, Modelo 812, Oregon, EUA

A temperatura retal, em graus Celsius (°C), foi avaliada por meio de termômetro digital.

4.4.2 Relaxamento muscular

O relaxamento muscular foi avaliado durante o período hábil de anestesia por meio da resistência à extensão e flexão dos membros e tônus mandibular. A resposta obtida foi classificada subjetivamente através de uma escala numérica descritiva adaptada de Selmi et al. (2004a) (Apêndice A) em:

- 0 – Tônus de mandíbula e de pernas normais
- 1 – Muita resistência (relaxamento leve de mandíbula e membros)
- 2 – Pouca resistência (relaxamento moderado de mandíbula e membros)
- 3 – Nenhuma resistência (relaxamento profundo de mandíbula e membros)

Nesse parâmetro, a opinião do cirurgião também foi levada em conta para avaliação da percepção de acordo com a área de atuação de cada profissional envolvido.

4.4.3 Antinocicepção

A avaliação da antinocicepção foi realizada com auxílio da resposta gerada pelo pinçamento interdigital com auxílio de pinça anatômica (Figura 5) e por meio do estímulo causado pelo cirurgião durante o procedimento cirúrgico. A resposta obtida foi classificada subjetivamente com auxílio de uma escala numérica descritiva adaptada de Selmi et al. (2004a) (Apêndice A) em:

- 0 – Sem antinocicepção (resposta de fuga)
- 1 – Leve (movimentos exagerados e tentativa de levantar)
- 2 – Moderada (movimentos suaves ao estímulo)
- 3 – Profunda (sem resposta ao estímulo).

Figura 5 - Pinçamento digital com pinça anatômica

Fonte: Rego, M. A. F. (2017)

4.4.4 Sedação

A avaliação da resposta aos estímulos externos foi feita por meio da análise subjetiva da resposta ao som de palmas (estímulo sonoro), movimentos repentinos de objetos realizados na frente do animal (estímulo visual), toque nos membros torácicos ou pélvicos do animal com uma caneta ou objeto que não possa ser quebrado caso o animal consiga dominar (estímulo tátil). A resposta obtida para cada um destes parâmetros foi classificada com auxílio de uma escala numérica descritiva adaptada de Selmi et al. (2004a) (Apêndice A):

- 0 – Normal (avaliada para cada animal antes da administração do protocolo anestésico)
- 1 – Leve (diminuição do estado de alerta, mas ainda ativo)
- 2 – Moderada (incapacidade locomotora, porém responsivo)
- 3 – Profunda (incapacidade locomotora)

4.4.5 Períodos anestésicos

Os períodos anestésicos avaliados foram: período de latência, período hábil e período de recuperação.

O período de latência foi considerado o intervalo de tempo entre a administração dos fármacos e a perda do tônus postural.

O período hábil foi considerado Intervalo de tempo em que o animal permaneceu completamente imobilizado.

O período de recuperação foi considerado o intervalo de tempo entre o retorno da sensibilidade e a primeira tentativa de endireitamento, contados desde a aplicação dos fármacos. Foi avaliado por meio de duas etapas:

- Recuperação Parcial: Entre a primeira tentativa de endireitamento e a manutenção da cabeça erguida;
- Recuperação Total: Entre a primeira tentativa de endireitamento e a capacidade de se locomover.

4.4.5 Recuperação anestésica

Após o término do procedimento cirúrgico, os animais foram colocados em gaiolas individuais para evitar possíveis acidentes ou brigas e próximos a uma fonte de calor (aquecedor) para minimizar a perda de temperatura e o consequente prolongamento da recuperação anestésica (Figura 6).

Os períodos avaliados ao final dos procedimentos foram: capacidade de levantar voluntariamente a cabeça e possibilidade de locomoção com moderada a discreta ataxia.

A verificação da qualidade de recuperação se deu pela incidência de reações indesejadas, tais como vocalização, movimentos anormais ou espasticidade, ataxia, tremores, comportamento de fuga e/ou agitação, vômito, sialorreia, micção e defecação.

Figura 6 - Gaiolas individuais para recuperação anestésica dos animais submetidos a uma das três associações de fármacos

Fonte: Rego, M. A. F. (2017)

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados obtidos foram submetidos ao Teste de Normalidade com objetivo de verificar se os valores apresentavam variâncias iguais, e então decidir o teste estatístico que seria utilizado.

Para os dados que apresentaram distribuição normal e variâncias iguais, foi utilizada Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas seguida do Teste de Tukey para identificar possíveis diferenças entre diferentes momentos dentro do mesmo grupo e ANOVA seguida do Teste de Tukey para avaliação entre os mesmos momentos dos diferentes grupos.

Os dados não paramétricos, referentes aos escores de Sedação, Relaxamento Muscular e Antinocicepção, assim como aqueles que não apresentaram distribuição normal e/ou não apresentaram variâncias iguais foram avaliados pelo teste de Kruskal-Wallis para identificar possíveis diferenças entre os grupos. Para avaliar os diferentes momentos dentro do mesmo grupo, foi utilizado o teste de Friedman seguido do teste de Dunn para identificar em quais grupos seriam encontradas essas diferenças.

Para a comparação da quantidade de indivíduos que apresentaram arritmias nos diferentes momentos de avaliação e daqueles que necessitaram da administração de lidocaína durante o procedimento cirúrgico foi utilizado o teste qui-quadrado para identificar possível diferença entre os grupos e, para identificar em quais grupos houve a diferença foram comparados os intervalos de confiança.

O grau de significância estabelecido para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$). Os testes estatísticos foram realizados em programa de computador^{11,12}.

¹¹ Minitab Statistical Software, versão 17, 2015.

¹² Prism - Graphpad Software, versão 6, 2015.

5 RESULTADOS

5.1 TEMPO CIRÚRGICO

Os tempos médios e desvios-padrão da duração do procedimento cirúrgico foram de 22 ± 4 min, 18 ± 3 min e 19 ± 4 min, para os grupos CSM, CSD e CD respectivamente, e não houve diferença estatística entre os grupos avaliados ($p = 0,0696$).

5.2 FREQUÊNCIA CARDÍACA

Os dados referentes a frequência cardíaca apresentaram distribuição normal e variâncias iguais e seus valores apresentaram diferença significativa entre todos os momentos do grupo CSM com os grupos CSD e CD (Gráfico 1 e Tabela 1). Os valores de p para cada momento avaliado estão demonstrados na tabela 2. Não houve diferença significativa entre os mesmos momentos dos grupos CSD e CD.

Tabela 1 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da frequência cardíaca (batimentos por minuto) nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017

Grupos/ Momentos	Frequência Cardíaca (bpm)		
	CSM	CSD	CD
M0	263±38 ^a	192±33 ^b	208±39 ^b
M1	245±42 ^a	174±28 ^b	191±42 ^b
M2	257±37 ^a	170±30 ^b	175±20 ^b
M3	249±37 ^a	165±35 ^b	168±30* ^b
M4	245±30 ^a	163±38 ^b	166±42* ^b
M5	249±36 ^a	159±32 ^b	156±39* ^b
M6	242±34 ^a	160±39 ^b	156±40* ^b
M7	234±30 ^a	156±29 ^b	152±26* ^b
M8	231±18 ^a	157±32 ^b	153±28* ^b
M9	237±32 ^a	161±32 ^b	157±24* ^b

* p<5% em relação a M0 dentro do mesmo grupo

^{a, b} letras diferentes indicam diferença estatística significativa entre os grupos avaliados (p<5%)

Tabela 2 - Valores de *p* referentes às comparações entre os momentos para os grupos CSM e CSD, e entre CSM e CD - São Paulo - 2017

Momentos	CSM e CSD	CSM e CD
M0	0,0001	0,0048
M1	0,0003	0,0106
M2	< 0,0001	0,0001
M3	< 0,0001	0,0002
M4	< 0,0001	0,0001
M5	0,0001	< 0,0001
M6	0,0003	0,0001
M7	0,0006	0,0003
M8	0,0159	0,0062
M9	0,0173	0,0144

Assim, o grupo CSM apresentou os maiores valores de frequência cardíaca quando comparado com os demais grupos.

Ao se avaliar os diferentes momentos dentro de um mesmo grupo observou-se diferença estatística significativa apenas no grupo CD.

Para o grupo CD houve diferença entre o M0 e os momentos M3 (p= 0,0002), M4 (p= 0,0001), M5 (p< 0,0001) M6 (p< 0,0001), M7 (p< 0,0001), M8 (p< 0,0001) e M9 (p< 0,0001); e entre M1 e os momentos M5 (p= 0,0029) M6 (p= 0,0031), M7 (p= 0,0005), M8 (p= 0,0006) e M9 (p= 0,0032).

Gráfico 1 - Representação gráfica demonstrando os valores médios e respectivos desvios-padrão da frequência cardíaca (batimentos por minuto) dos animais dos três grupos nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017

5.3 RITMO CARDÍACO

O ritmo cardíaco foi avaliado por meio das análises do traçado eletrocardiográfico com a identificação das alterações. Foram realizadas duas análises: presença ou não de arritmias e identificação das principais arritmias encontradas.

Dentre o grupo CSM, dois animais apresentaram arritmias (13,4%) enquanto que 13 animais (86,6%) não demonstraram nenhuma alteração durante os momentos de avaliação. Já para os grupos CSD e CD a porcentagem de animais que apresentaram alguma alteração no traçado durante a avaliação foi de 53,4% (8/15) e 60% (9/15) respectivamente. Os dados referentes à presença ou ausência de arritmias foram analisados com auxílio do teste de qui-quadrado e apresentaram diferença estatística significativa entre o grupo CSM e os grupo CSD e CD ($p=0,0199$).

Gráfico 2 - Representação gráfica demonstrando a porcentagem de arritmias encontradas nos animais dos três grupos durante os momentos de avaliação - São Paulo - 2017

Os indivíduos do grupo CSM apresentaram complexos ventriculares prematuros (CVP) em ciclo de bigeminismo ventricular (Figura 7) e taquicardia ventricular paroxística (Figura 8). Nos animais do grupo CSD que apresentaram arritmias foram observados CVP's isolados (Figura 9) e em três deles (37,5%) ocorreram bigeminismo ventricular. Todos os indivíduos do grupo CD que apresentaram arritmias foram observados CVP's, sendo que cinco (55,5%) ocorreram bigeminismo ventricular e em um deles (11%) também foi observado taquicardia ventricular polimórfica sustentada (Figura 10).

Figura 7 - Foto de traçado eletrocardiográfico em sensibilidade N e velocidade 50 mm/s de um indivíduo do grupo CSM. Observam-se complexos ventriculares prematuros isolados (setas amarelas) em ciclo de bigeminismo ventricular

Fonte: Rego, M. A. F. (2017)

Figura 8 - Foto de traçado eletrocardiográfico em sensibilidade N e velocidade 50 mm/s de um indivíduo do grupo CSM. Observam-se complexos ventriculares prematuros em sequência de três ou mais (círculo amarelo), caracterizando taquicardia ventricular paroxística

Fonte: Rego, M. A. F. (2017)

Figura 9 - Foto de traçado eletrocardiográfico em sensibilidade 2N e velocidade 25 mm/s de um indivíduo pertencente ao grupo CSD. Observam-se complexos ventriculares prematuros isolados (setas amarelas).

Fonte: Rego, M. A. F. (2017)

Figura 10 - Foto de traçado eletrocardiográfico em sensibilidade N e velocidade 50 mm/s de um indivíduo do grupo CD. Observa-se em todo o traçado taquicardia ventricular polimórfica sustentada

Fonte: Rego, M. A. F. (2017)

5.4 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA

Os dados referentes a frequência respiratória apresentaram distribuição normal e variâncias iguais e não houve diferença significativa entre os mesmos momentos dos diferentes grupos (Gráfico 3 e tabela 3). Ao se avaliar os diferentes momentos dentro de um mesmo grupo observou-se diferença estatística significativa apenas no grupo CD.

Para o grupo CD houve diferença entre o M0 e os momentos M5 ($p < 0,0001$) M6 ($p < 0,0001$), M7 ($p < 0,0001$) e M8 ($p < 0,0001$) e M9 ($p < 0,0001$); e entre M1 e M9 ($p = 0,0003$).

Gráfico 3 - Representação gráfica demonstrando os valores médios e respectivos desvios-padrão da frequência respiratória (movimentos por minuto) dos animais dos três grupos nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017

Tabela 2 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da frequência respiratória (movimentos por minuto) nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017

Grupos/ Momentos	Frequência Respiratória (mrm)		
	CSM	CSD	CD
M0	65±22	78±24	83±33
M1	71±30	74±22	77±30
M2	58±25	67±21	72±25
M3	56±18	62±18	65±23
M4	53±16	55±16	56±15
M5	50±13	59±19	58±17*
M6	53±15	58±24	57±13*
M7	48±9	56±19	52±14*
M8	56±18	58±23	56±17*
M9	54±8	59±25	52±14*

* p<5% em relação a M0 dentro do mesmo grupo

5.5 SATURAÇÃO DA OXIHEMOGLOBINA PERIFÉRICA

Os dados referentes a saturação da oxihemoglobina periférica apresentaram distribuição normal e variâncias iguais e não houve diferença entre os mesmos momentos dos diferentes grupos (Gráfico 4 e tabela 4).

Gráfico 4 - Representação gráfica demonstrando os valores médios e respectivos desvios-padrão da saturação de oxihemoglobina periférica (%) nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017

Tabela 3 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da saturação da oxihemoglobina periférica (%) nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017

Grupos/ Momentos	Saturação da Oxihemoglobina Periférica (%)		
	CSM	CSD	CD
M0	98±1	98±1	98±1
M1	99±1	98±1	98±2
M2	98±1	98±1	98±2
M3	98±1	98±1	98±1
M4	98±1	98±1	98±2
M5	96±1	98±1	98±2
M6	97±1	98±1	98±2
M7	98±1	98±1	98±2
M8	98±1	99±1	98±2
M9	99±0	99±1	98±1

5.6 TEMPERATURA CORPÓREA

Os dados referentes a temperatura apresentaram distribuição normal e variâncias iguais e não houve diferença estatística entre os mesmos momentos dos diferentes grupos (Gráfico 5 e tabela 5). Ao se avaliar os diferentes momentos

dentro de um mesmo grupo observou-se diferença estatística significativa nos grupos CSD e CD.

Para o grupo CSD houve diferença entre M0 e os momentos M6 ($p=0,0057$), M7 ($p=0,0083$), M8 ($p=0,0127$) e M9 ($p=0,0209$).

Para o grupo CD houve diferença entre o M0 e os momentos M4 ($p=0,0062$), M5 ($p=0,0346$), M7 ($p=0,0414$), M8 ($p=0,0242$) e M9 ($p=0,025$).

Gráfico 5 - Representação gráfica demonstrando os valores médios e desvios-padrão da temperatura corpórea (graus Celsius) dos animais dos três grupos nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017

Tabela 4 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da temperatura corpórea (graus Celsius) nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017

Grupos/ Momentos	Temperatura Corpórea (T°C)		
	CSM	CSD	CD
M0	38,9±0,6	38,9±0,5	39,0±0,5
M1	38,6±0,7	38,6±0,6	38,6±0,4
M2	38,3±0,7	38,3±0,5	38,4±0,5
M3	38,2±0,8	38,2±0,6	38,3±0,5
M4	38,2±0,8	38,1±0,6	38,2±0,5*
M5	38,3±0,8	38,1±0,8	38,1±0,7*
M6	38,2±0,8	38,0±0,9*	38,2±0,7*
M7	38,5±0,8	38,0±0,9*	38,1±0,7*
M8	38,8±0,5	38,0±0,9*	38,1±0,7*
M9	38,7±0,3	38,1±0,9*	38,1±0,6*

* p<5% em relação a M0 dentro do mesmo grupo

5.7 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

Os dados referentes a pressão arterial sistólica apresentaram distribuição normal e variâncias iguais e não houve diferença significativa entre os mesmos momentos dos diferentes grupos (Gráfico 6 e tabela 6).

Ao se avaliar os diferentes momentos dentro de um mesmo grupo observou-se diferença estatística significativa nos três grupos estudados.

Para o grupo CSM houve diferença significativa entre M0 e M7 ($p= 0,0349$); entre M1 e os momentos M5 ($p= 0,0405$), M6 ($p= 0,0236$), M7 ($p= 0,0322$); e entre M2 e M7 ($p= 0,0371$).

Para o grupo CSD houve diferença entre M0 e os momentos M7 ($p= 0,0016$), M8 ($p= 0,0001$) e M9 ($p< 0,0001$); entre M1 e M7 ($p= 0,0355$), M8 ($p= 0,002$) e M9 ($p= 0,0001$); entre M2 e M7 ($p= 0,004$), M8 ($p= 0,0001$) e M9 ($p< 0,0001$); entre M3 e M7 ($p= 0,0156$), M8 ($p= 0,0003$) e M9 ($p= 0,0008$); e entre M4 e M9 ($p= 0,0028$).

Para o grupo CD houve diferença entre M2 e M6 ($p= 0,0201$), M7 ($p= 0,0043$), M8 ($p= 0,0206$) e M9 ($p= 0,0484$); e entre M3 e M7 ($p= 0,003$), M8 ($p= 0,0024$) e M9 ($p= 0,0375$).

Gráfico 6 - Representação gráfica demonstrando os valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) dos animais dos três grupos nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017

Tabela 5 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017

Grupos/ Momentos	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)		
	CSM	CSD	CD
M0	141±27	135±13	131±19
M1	152±31	131±16	131±22
M2	148±26	138±17	140±16
M3	143±28	132±17	138±23
M4	135±20	126±15	129±17
M5	134±26	122±13	125±16
M6	131±19	121±16	118±15
M7	121±16*	114±13*	116±16
M8	114±24*	110±12*	113±15
M9	111±17*	106±13*	113±15

* p<5% em relação a M0 dentro do mesmo grupo

5.8 RELAXAMENTO MUSCULAR

Os dados referentes ao relaxamento muscular são não paramétricos e seus valores apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos CSM e CSD nos momentos M1 ($p=0,0043$), M2 ($p=0,0039$), M3 ($p=0,0226$), M4 ($p=0,0126$), M5 ($p=0,021$), M6 ($p=0,0301$), M7 ($p=0,0269$), M8 ($p=0,0017$), M9 ($p=0,0005$); e entre os grupos CSM e CD nos momentos M1 ($p=0,0043$), M2 ($p=0,0009$), M4 ($p=0,0126$), M5 ($p=0,002$), M6 ($p=0,0058$), M7 ($p=0,0125$), M8 ($p=0,0019$), M9 ($p=0,0114$). Assim, o grupo CSM apresentou os menores valores de relaxamento muscular.

Ao se avaliar os diferentes momentos dentro de um mesmo grupo observou-se diferença estatística significativa nos três grupos estudados.

Para o grupo CSM houve diferença significativa entre M0 e os momentos M6 ($p=0,0189$), M7 ($p=0,0065$), M8 ($p<0,0001$) e M9 ($p<0,0001$); entre M1 e M7 ($p=0,0237$), M8 ($p=0,0002$) e M9 ($p<0,0001$); entre M2 e M8 ($p=0,0211$) e M9 ($p=0,0065$); entre M3 e M8 ($p=0,0134$) e M9 ($p=0,004$); e entre M4 e M9 ($p=0,041$).

Para o grupo CSD houve diferença significativa entre M0 e M9 ($p=0,041$) e entre M1 e M9 ($p=0,041$).

Para o grupo CD houve diferença significativa entre M1 e M9 ($p=0,0189$) e entre M2 e M9 ($p=0,0457$).

Os valores das medianas e intervalos interquartis estão distribuídos na tabela 7.

Tabela 6 - Valores das medianas e respectivos intervalos interquartis dos escores de relaxamento muscular nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017

Grupos/ Momentos	Relaxamento Muscular		
	CSM	CSD	CD
M0	3 (2-3)	3	3 (3-3)
M1	3 (2-3) ^{a,b}	3 ^a	3 ^b
M2	2 (2-3) ^{a,b}	3 (3-3) ^a	3 (3-3) ^b
M3	2 (2-3) ^{a,b}	3 (3-3) ^a	3 (2-3) ^b
M4	2 (2-3) ^a	3 (3-3) ^a	3 (3-3)
M5	2 (1-2) ^{a,b}	3 (2-3) ^a	3 (2-3) ^b
M6	2 (1-2) ^{a,b}	3 (2-3) ^a	3 (2-3) ^b
M7	1 (1-2) ^{a,b}	2 (2-3) ^a	3 (2-3) ^b
M8	1 (1-1) ^{a,b}	2 (2-3) ^a	2 (2-3) ^b
M9	1 (1-1) ^{a,b}	2 (2-3) ^a	2 (1-3) ^b

* p<5% em relação a M0 dentro do mesmo grupo.

^{a, b} letras iguais indicam diferença significativa entre os grupos avaliados (p<5%).

5.9 ANTINOCICEPÇÃO

Os dados referentes a antinocicepção são não paramétricos e seus valores apresentaram diferença significativa entre os grupos CSM e CSD nos momentos M1 (p= 0,0003), M2 (p= 0,0089) e M5 (p= 0,0455); e entre os grupos CSM e CD nos momentos M1(p= 0,0014) e M5 (p= 0,0273). Desta forma, o grupo CSM apresentou os piores índices de antinocicepção. Os valores das medianas e intervalos interquartis estão representados na tabela 8.

Ao se avaliar os diferentes momentos dentro de um mesmo grupo observou-se diferença estatística significativa nos três grupos estudados.

Para o grupo CSM houve diferença significativa entre M0 e os momentos M5 (p= 0,0264), M6 (p= 0,004), M7 (p= 0,0011), M8 (p= 0,0031) e M9 (p= 0,0006); entre M1 e M6 (p= 0,0094), M7 (p= 0,0027), M8 (p= 0,0074) e M9 (p= 0,0014); e entre M2 e M7 (p= 0,0295) e M9 (p= 0,0168).

Para o grupo CSD houve diferença significativa entre M0 e os momentos M6 (p= 0,033), M7 (p= 0,0045), M8 (p= 0,004) e M9 (p= 0,0094); entre M1 e M6 (p=

0,0168), M7 ($p= 0,0021$), M8 ($p= 0,0019$) e M9 ($p= 0,0045$); e entre M2 e M7 ($p= 0,0189$), M8 ($p= 0,0168$) e M9 ($p= 0,0368$).

Para o grupo CD houve diferença significativa entre M1 e M6 ($p= 0,0074$), M7 ($p= 0,0119$), M8 ($p= 0,0035$) e M9 ($p= 0,0035$).

Tabela 7 - Valores das medianas e respectivos intervalos interquartis dos escores de antinocicepção nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017

Grupos/ Momentos	Antinocicepção		
	CSM	CSD	CD
M0	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-2)
M1	2 (1-2) ^{a,b}	1 ^a	1 (1-1) ^b
M2	2 (1-2) ^a	1 (1-1) ^a	1 (1-2)
M3	3 (2-3)	2 (1-2)	2 (1-3)
M4	2 (2-3)	2 (1-2)	2 (1-2)
M5	3 (2-3) ^{a,b}	2 (1-3) ^a	2 (1-3) ^b
M6	3 (3-3) [*]	3 (1-3) [*]	3 (2-3)
M7	3 (3-3) [*]	3 (2-3) [*]	3 (2-3)
M8	3 (3-3) [*]	3 (2-3) [*]	3 (2-3)
M9	3 [*]	3 (1-3) [*]	3 (1,75-3)

* $p<5\%$ em relação a M0 dentro do mesmo grupo.

^{a, b} letras iguais indicam diferença significativa entre os grupos avaliados ($p<5\%$).

5.10 SEDAÇÃO

Os dados referentes a sedação são não paramétricos e seus valores apresentaram diferença significativa entre os grupos CSM e CSD nos momentos M5 ($p= 0,0335$), M7 ($p= 0,0024$), M8 ($p< 0,0001$) e M9 ($p< 0,0001$); e entre os grupos CSM e CD nos momentos M5 ($p= 0,0335$), M6 ($p= 0,0238$), M7 ($p= 0,0074$), M8 ($p< 0,0001$) e M9 ($p= 0,0003$). Assim, os animais que receberam as associações CSD e CD permaneceram por um período maior de sedação. Os valores das medianas e intervalos interquartis estão representados na tabela 9.

Ao se avaliar os diferentes momentos dentro de um mesmo grupo observou-se diferença estatística significativa nos três grupos.

Para o grupo CSM houve diferença significativa entre M0 e os momentos M8 ($p= 0,0014$) e M9 ($p= 0,0002$); entre M1 e M8 ($p= 0,0014$) e M9 ($p= 0,0002$); entre M2 e M8 ($p= 0,0005$) e M9 ($p< 0,0001$); entre M3 e M8 ($p= 0,0005$) e M9 ($p< 0,0001$); entre M4 e M8 ($p= 0,0012$) e M9 ($p= 0,0002$); entre M5 e M8 ($p= 0,004$) e M9 ($p= 0,0006$); e entre M6 e M8 ($p= 0,0106$) e M9 ($p= 0,0016$).

Para os grupos CSD e CD o teste de Friedman apresentou diferença significativa entre os momentos ($p< 0,0001$), porém ao se realizar o teste de Dunn não foi possível detectar a diferença.

Tabela 8 - Valores das medianas e respectivos intervalos interquartis dos escores de sedação nos três grupos estudados nos diferentes momentos de avaliação - São Paulo - 2017

Grupos/ Momentos	Sedação		
	CSM	CSD	CD
M0	3 (3-3)	3	3
M1	3 (3-3)	3	3
M2	3 (3-3)	3	3
M3	3 (3-3)	3	3
M4	3 (3-3)	3	3
M5	3 (2-3) ^{a,b}	3 ^a	3 ^b
M6	3 (2-3) ^b	3 (3-3)	3 ^b
M7	2 (1-3) ^{a,b}	3 (3-3) ^a	3 (3-3) ^b
M8	1 (1-2) ^{* a,b}	3 (3-3) ^a	3 (2-3) ^b
M9	1 (1-2) ^{* a,b}	3 (2-3) ^a	2 (2-3) ^b

* $p<5\%$ em relação a M0 dentro do mesmo grupo.

^a, ^b letras iguais indicam diferença significativa entre os grupos avaliados ($p<5\%$).

5.11 PERÍODOS ANESTÉSICOS

Os dados referentes à perda de tônus, latência dos fármacos, período hábil e de recuperação parcial e total não apresentaram distribuição normal. Os valores de perda de tônus muscular não apresentaram diferença estatística significativa entre os três grupos ($p= 0,713$). O período de latência não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p= 0,319$). Os valores de perda de tônus e latência estão apresentados no gráfico 7 e tabela 10.

Gráfico 7 - Valores das medianas e respectivos intervalos interquartis do período compreendido como início da perda de tônus (segundos) e período de latência (segundos) nos três grupos estudados - São Paulo - 2017

Os valores de período hábil das associações apresentaram diferença significativa entre os grupos CSM e CSD ($p= 0,0001$) e entre os grupos CSM e CD ($p= 0,0059$), assim o grupo CSM obteve o menor período hábil comparado aos outros. Os valores de recuperação parcial e total não apresentaram diferença significativa entre os grupos ($p= 0,068$ e $p= 0,185$; respectivamente). Os valores de período hábil estão apresentados no gráfico 8 e os valores de período de recuperação parcial e total estão apresentados no gráfico 9 e na tabela 10.

Gráfico 8 - Valores das medianas e respectivos intervalos interquartis do período hábil, de recuperação parcial e total (minutos) nos três grupos estudados - São Paulo - 2017

Gráfico 9 - Valores das medianas e respectivos intervalos interquartis dos períodos de recuperação parcial e total (minutos) nos três grupos estudados - São Paulo - 2017

Tabela 9 - Valores médios e seus respectivos desvios-padrão dos períodos compreendidos como início da perda de tônus (segundos), período de latência (segundos), período hábil (minutos), período de recuperação parcial e total (minutos) nos três grupos estudados

Grupos	Períodos				
	Perda Tônus (s)	Latência (s)	Hábil (min)	Recuperação Parcial (min)	Recuperação Total (min)
CSM	35,80±7,5	73,93±31,13	37,01±6,91 ^{a,b}	17,12±11,95	43,46±22,75
CSD	31,43±7,64	79,64±39,64	60,77±23,14 ^a	30,57±20,91	56,88±22,91
CD	36,21±13,25	84,64±29,63	49,53±6,95 ^b	16,73±10,43	46,97±18,87

^{a, b} diferença significativa entre os grupos avaliados (p<5%)

5.12 CONSUMO DE LIDOCAÍNA

Os dados referentes ao consumo de lidocaína não apresentaram distribuição normal e as doses totais utilizadas nos grupos CSM, CSD e CD foram, respectivamente, $5,54 \pm 3,07$, $0,53 \pm 1,41$ e $1,43 \pm 1,99$ mg/kg (Gráfico 10).

Gráfico 10 - Valores das medianas e respectivos intervalos interquartis do consumo de lidocaína (mg/kg) nos três grupos estudados - São Paulo - 2015/2016

Observou-se diferença significativa nos valores de consumo de lidocaína entre os grupos CSM e CSD ($p= 0,0003$) e entre os grupos CSM e CD ($p= 0,0093$). A quantidade de animais que necessitaram da administração de lidocaína também foi maior no grupo CSM (86,7%) comparado aos grupos CSD (20%) e CD (33,3%). Esses valores foram analisados pelo teste de Qui-Quadrado e apresentaram diferença estatística entre o grupo CSM e os grupos CSD e CD ($p= 0,0005$).

A primeira administração de lidocaína para o grupo CSM ocorreu aos $19,6 \pm 6,6$ min após o início do procedimento. Já para os grupos CSD e CD a primeira aplicação de lidocaína foi realizada aos $21,3 \pm 6,8$ min e aos $25,25 \pm 10$ min, respectivamente.

6 DISCUSSÃO

Os valores basais dos parâmetros fisiológicos em animais silvestres são impossíveis de serem obtidos, principalmente nas espécies pequenas como o mico-leão, já que a contenção para a sua aferição aumentaria o estresse e, consequentemente, alteraria-os. Portanto, e somando-se ao fato de não existirem valores de referência para calitriquídeos, no presente estudo considerou-se como momento inicial ou basal aquele obtido após cinco minutos da administração da associação.

Os dados obtidos para frequência cardíaca indicam diferença estatística significativa entre o Grupo CSM, o qual apresentou valores superiores em relação aos demais grupos. Esse efeito já era esperado já que a dexmedetomidina causa bradicardia (MURREL; HELLEBREKERS, 2005). Em cães, a dexmedetomidina pode causar bradicardia por até 2 horas em mais de 50% dos animais estudados (KUUSELA et al., 2000). Apesar de haver uma redução da frequência ao longo do tempo, apenas o grupo CD apresentou diferença significativa entre os momentos. Essa diminuição também foi observada por Selmi et al. (2004a) após 15 a 30 minutos da aplicação e foi mais evidente nos animais que receberam as doses mais elevadas de dexmedetomidina. Pypendop et al. (2011) observaram que a dexmedetomidina em infusão contínua em gatos reduz a FC e promove aumento da resistência vascular sistêmica; importante ressaltar que notaram que esses efeitos variam de acordo com a dose utilizada. Quando se analisa os animais que receberam midazolam em comparação com os grupos que receberam o agonista alfa-2 adrenérgico, nota-se valores inferiores nesses grupos. Tais resultados corroboram com um estudo prévio em primatas em que os autores observaram valores menores de FC nos animais que receberam o agonista alfa-2 adrenérgico em comparação com o midazolam (LEE et al., 2010). O mesmo pode ser observado em outras espécies: gatos que receberam 0,5 mg/kg de midazolam apresentaram valores superiores de frequência cardíaca em relação aos animais que receberam apenas medetomidina nas doses de 40 e 80 µg/kg (KANDA; HIKASA, 2008). Já um estudo realizado com macacos-prego, observou diferença significativa entre os valores apenas no último momento de avaliação, apesar do grupo que recebeu a

associação com midazolam ter apresentada os maiores valores de frequência cardíaca (RAPOSO et al., 2015). Porém, nesse mesmo estudo, a dose de dexmedetomidina foi de 5 µg/kg, o que pode explicar porque não houve diferença entre os valores ao longo do tempo de avaliação. Estudo com 375 pacientes em UTI humana mostrou que pessoas tratadas com dexmedetomidina ficaram menos tempo no ventilador, apresentaram menos delírio e desenvolveram menos taquicardia e hipertensão comparado com os que receberam midazolam (RIKER et al., 2009). Nos pacientes que receberam o agonista alfa-2 adrenérgico, não foi observada diferença estatística entre os valores da frequência cardíaca ao longo do período de avaliação. Entretanto, como no presente estudo, esses pacientes apresentaram valores inferiores de frequência cardíaca em relação ao grupo que recebeu midazolam.

Quando se comparou os animais que receberam cetamina racêmica e cetamina S(+), não foi observada diferença entre os grupos, ao contrário do estudo realizado em cães em que, após administração de cetamina S(+) e cetamina racêmica, houve aumento significativo da FC nos animais que receberam cetamina S(+), apesar das doses utilizadas de cetamina S(+) serem a metade da dose de cetamina racêmica (CASONI; SPADAVECCHIA; ADAMI, 2015). Antigamente, considerava-se que a cetamina S(+) promovia menor incremento da FC quando comparada com a forma racêmica (WHITE et al., 1982). Entretanto, alguns estudos têm mostrado que as respostas são equivalentes (DOENICKE; ANGSTER; MAIER, 1992; ZICKMANN; KLING; QUIS, 2000; SOUZA et al., 2002; FURTADO et al., 2010).

Ao se avaliar o ritmo cardíaco, observou-se maior ocorrência de arritmias nos grupos que receberam dexmedetomidina, resultados que vão ao encontro de Kuusela et al. (2000) que observaram em cães, após administração intravenosa de dexmedetomidina na dose de 10 a 20 µg/kg, arritmia sinusal com pausa sinusal, bloqueio atrioventricular de 1º grau e ocasionalmente de 2º grau. Entretanto, no presente estudo, observou-se maior frequência de complexos ventriculares prematuros evoluindo para bigeminismo ventricular. Já Selmi et al. (2004a, b) não observaram arritmias quando utilizaram as associações de cetamina racêmica e dexmedetomidina. Na medicina humana, a dexmedetomidina possui efeitos anti-arritmogênicos, tornando-a o agente sedativo de escolha em anestesia e intensivismo de pacientes cardiopatas (CHRYSTOSTOMOU et al., 2008; RIKER et al., 2009). Diferentemente do presente estudo, Riker et al. (2009) não observaram

bloqueios atrioventriculares, porém o eletrocardiograma não foi avaliado de forma contínua e, por isso, prováveis arritmias não foram observadas. Lima et al. (2016) observaram episódios de pausa sinusal em gato-do-mato-pequeno na associação de 40 µg/kg de dexmedetomidina e 5 mg/kg de cetamina S(+). Alguns estudos mostraram a ação arritmogênica da xilazina em cães (MUIR; WERNER; HAMLIN, 1975; TRANQUILLI; THURMAN; BENSON, 1988) embora esse efeito tem sido atribuído a ação dos receptores alfa-1 (DAY; MUIR, 1993). Outros estudos evidenciaram a ação antiarrítmica da dexmedetomidina (SAVOLA, 1989; HAYASHI et al., 1991). Assim como os achados do estudo em tela, um estudo com ferretes tratados com medetomidina evidenciou a ocorrência de bradiarritmias, incluindo CVP's (KO; HEATON-JONES; NICKLIN, 1997).

Ao se comparar os grupos que receberam a cetamina racêmica e seu isômero, constatou-se que não houve diferença na quantidade de animais que apresentaram arritmias, e observou-se diferença importante em relação ao grupo que recebeu o midazolam. Esses resultados vão ao encontro de muitos estudos já realizados e reforçam a evidência que os agonistas alfa-2 adrenérgicos podem causar alterações no ritmo cardíaco. Em cães, tanto a cetamina S(+) como a racêmica apresentam efeitos na eletrofisiologia cardíaca semelhantes (SOUZA et al., 2002). Casoni et al. (2015), ao utilizarem midazolam associado à cetamina racêmica ou ao isômero S(+) em cães, observaram a ocorrência de taquicardia sinusal em três animais de cada grupo e ritmo bigeminal em um animal do grupo que recebeu cetamina S(+). Em um estudo em saguis que receberam midazolam associado a cetamina racêmica ou cetamina S(+), os autores não observaram alteração no ritmo cardíaco (FURTADO et al., 2010). Em muitos estudos em primatas, o uso isolado de cetamina não causou mudanças significativas no eletrocardiograma (WOLF et al., 1969; GONDER; GARD; LOTT, 1980; HUSS et al., 2015), porém Larsson et al. (2012), utilizando 16 ± 6 mg/kg de cetamina racêmica em 98 macacos-prego, observaram a presença de complexos ventriculares prematuros em 1% dos animais. Wamberg et al. (1995) não observaram arritmias em *ferrets* tratados com cetamina e midazolam por via intravenosa por período de cinco horas.

Os valores referentes à frequência respiratória não apresentaram diferença significativa entre os grupos, porém observou-se redução dos valores ao longo do tempo e essa diminuição foi significativa apenas no grupo CD. O grupo CSM apresentou ligeiro aumento da frequência no momento M1 que pode estar associado

ao estímulo cirúrgico. Furtado et al. (2010) observaram diminuição da FR, porém sem diferença entre cetamina S(+) e a racêmica. Selmi et al. (2004a) observaram valores inferiores de frequência respiratória nos animais que receberam doses maiores do agonista alfa-2 adrenérgico e a frequência respiratória decresceu durante o período avaliado. Granholm et al. (2006) também observaram decréscimo da frequência respiratória que foi significativo até os 60 minutos de avaliação, em gatos tratados com 40 µg/kg de dexmedetomidina. Como o presente estudo foi realizado em ambiente extra-hospitalar, não foi possível avaliar os gases sanguíneos; desta forma, não é possível afirmar se houve qualquer impacto negativo na função respiratória. Em relação à saturação da oxihemoglobina periférica, não foi notada qualquer diferença estatística entre os grupos, assim como Selmi et al. (2004a,b) que não encontraram diferença ou variação na saturação da oxihemoglobina periférica mesmo com a redução da frequência respiratória. Apesar da falta de acurácia da oximetria de pulso, principalmente nessas pequenas espécies, sabe-se que é um método mais confiável quando os valores se apresentam entre 80% e 95% e geralmente o valor de leitura é menor que o valor real (HASKINS, 2007). No presente estudo, os valores médios obtidos ficaram acima de 96% em todos os animais. Lee et al. (2010) observaram que valores de SpO₂ foram consistentemente menores que SaO₂ sem efeitos indesejados para os grupos estudados. Gündüz et al. (2011) identificaram, em humanos, que a cetamina não promoveu efeitos respiratórios depressores em pacientes queimados durante a troca de curativos. Entretanto, Zornow et al. (1990) observaram efeitos importantes na oxigenação de coelhos que receberam doses de 80 e 320 µg/kg de dexmedetomidina em infusão por 10 minutos. Porém, assim como os achados do estudo em tela, outras pesquisas indicam que as alterações respiratórias apresentadas pelos mesmos fármacos não foram prejudiciais e não causam impacto na função respiratória dos pacientes avaliados. Yamamoto et al. (2007) relatam que não foi necessário suporte respiratório em nenhum momento mesmo nos animais que receberam doses elevadas de dexmedetomidina (100 µg/kg/h). Congdon et al. (2013), ao utilizarem 10 µg/kg de dexmedetomidina pela via intramuscular ou 0,5 µg/kg/h de dexmedetomidina por meio de infusão contínua em cães, não observaram diferença em relação aos valores de FR, PaO₂ e PaCO₂; além disso, os valores obtidos não apresentaram alteração importante em relação aos valores de referência.

No presente estudo, apesar da utilização de colchonete térmico para manutenção da temperatura corpórea, notou-se redução significativa dos valores ao longo do tempo nos grupos CSD e CD, porém a diferença máxima encontrada entre os valores basais e o menor valor obtido não foi superior a 0,9 °C. Sabe-se que os agonistas alfa-2 adrenérgicos atuam diretamente no hipotálamo afetando a termorregulação (VIRTANEN, 1989); esse fato, associado ao relaxamento muscular, determina a diminuição da temperatura corpórea (PYPENDOP; VERSTEGEN, 1998). O grupo CSM apresentou redução não significativa até o momento M6 com retorno aos valores basais no final do procedimento cirúrgico. O uso de 10 µg/kg de dexmedetomidina em cães não gerou diminuição significativa da temperatura ao longo do tempo (CONGDON et al., 2013), diferentemente do que foi observado por Cardoso et al. (2014) que, ao utilizarem dexmedetomidina (10 µg/kg) associada à metadona, ou morfina ou ao tramadol, notaram diminuição significativa da temperatura. Grint et al. (2007), ao anestesiarem coelhos com cetamina/midazolam e cetamina/medetomidina, observaram diferença significativa em relação aos valores de temperatura corpórea, onde os animais que receberam agonista alfa-2 adrenérgico apresentaram valores inferiores. Somando-se aos resultados em tela, fica evidente a influência dos agonistas alfa-2 adrenérgicos na manutenção da temperatura corpórea e a importância de utilização de métodos ativos no controle da mesma.

Os valores da pressão arterial sistólica foram semelhantes nos três grupos estudados; entretanto, no momento M1, o grupo CSM apresentou ligeiro aumento dos valores desencadeado, possivelmente, pelo estímulo doloroso no início da cirurgia. Posteriormente, houve redução significativa desses valores mesmo com a permanência dos estímulos. Essa diminuição, entretanto, pode ser decorrente do fato de muitos animais do grupo CSM terem recebido anestésico local no início do procedimento. Ademais, o midazolam pode causar diminuição da PAS quando administrado sozinho ou junto com o propofol em cães e humanos (JONES; STEHLING; ZAUDER, 1979; SAMUELSON et al., 1981; WIN et al., 2007), podendo perdurar por até 15 minutos após a administração intravenosa (ADAMS et al., 1985). Um estudo em bugios, onde se utilizou cetamina S(+) com midazolam, foi observada diminuição da PAS ao longo do tempo em relação ao momento inicial, porém a primeira aferição foi realizada com o animal acordado apresentando maiores níveis de estresse e, conseqüentemente de catecolaminas circulantes (CHAGAS et al.,

2009). Lima et al. (2016) não observaram diferença nos valores de pressão arterial de gato-do-mato-pequeno que receberam as associações de cetamina S(+) e dexmedetomidina e cetamina S(+) e midazolam. Ao contrário do que se pode observar quando a associação é realizada com medetomidina, os autores atribuem o aumento da pressão, encontrado em outros estudos, ao isômero levomedetomidina. Assim, como a dexmedetomidina não apresenta esse isômero, os autores não evidenciaram alterações na pressão arterial no referido trabalho. Alguns estudos sugerem que a hipertensão inicial causada pela dexmedetomidina é devido a vasoconstrição por estimulação periférica dos alfa-2 adrenoreceptores e é seguida por hipotensão derivada da redução simpática central (KALLIO; SCHEININ; KOULU, 1989; MURREL; HELLEBREKERS, 2005). A dexmedetomidina diminui os níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina, atenuando as respostas hipertensivas ao estímulo cirúrgico (TALKE et al., 2000). A dexmedetomidina atua principalmente em receptores α_2A que, quando ativados, promovem além da sedação e analgesia, bradicardia e hipotensão (MAZE; TRANQUILLI, 1991; GUIMARAES; MOURA, 2001; BACCHIEGA; SIMMAS; PINTO, 2008). Os resultados obtidos no presente estudo corroboram com a hipótese de maior afinidade pelos receptores α_2A , já que observa-se redução inicial da PAS após a administração. Em seguida ocorre aumento discreto, causado pelo estímulo doloroso, porém os valores tornam a declinar até as últimas mensurações.

Já os grupos CSD e CD apresentaram redução discreta da pressão arterial no momento M1, retornando em M2 com posterior redução significativa ao longo do tempo. Selmi et al. (2004a), ao utilizarem cetamina e dexmedetomidina, notaram que os valores da pressão arterial reduziram nos animais que receberam as maiores doses de dexmedetomidina, sendo que a diferença foi significativa em relação aos outros grupos. Diferentemente do presente estudo, Selmi et al. (2004a) avaliaram a pressão por meio do monitor oscilométrico com o manguito posicionado sobre a artéria femoral e consideraram como uma boa estimativa dos valores. Em nosso estudo, a pressão foi avaliada com auxílio de *doppler*, o que pode subestimar os valores, com o manguito posicionado sobre a artéria braquial. Em humanos, a avaliação da pressão por método indireto pode representar um valor de 20 mmHg menor que o método direto, mesmo com o tamanho adequado do manguito (LEWIS et al., 1994). Alguns estudos em macacos Rhesus indicam subestimação entre 5 a 20 mmHg entre o métodos direto e indireto (CHESTER et al., 1992). Um estudo,

realizado por Holt, Withington e Mitchell (2011) em crianças, demonstrou que os valores obtidos pelo método de aferição direto foi similar ao *doppler* e esses valores são mais próximos nos pacientes hipotensos ou hipertensos. Assim, acredita-se que os dados obtidos podem ser considerados confiáveis. Em cirurgias de craniotomia, pacientes humanos que receberam dexmedetomidina no período transoperatório apresentaram menos episódios de hipertensão e menor requerimento analgésico no período pós-cirúrgico (BEKKER et al., 2008). Biermann et al. (2012) não observaram a fase hipertensiva nos gatos e associaram a tal fato a dose relativamente baixa de dexmedetomidina utilizada. Cardoso et al. (2014) observaram redução discreta da pressão arterial em cães que receberam 10 µg/kg de dexmedetomidina ao longo do tempo, porém sem diferença significativa. Selmi et al. (2004b) consideram que a diminuição de pressão arterial observada em seus achados está relacionada com a utilização de doses baixas de agonista alfa-2 adrenérgico, cuja estimulação dos adrenoreceptores centrais predominam sobre os receptores que causam a vasoconstrição periférica (KLEIN; KLIDE, 1989), assim como observado em cães e gatos (VERSTEGEN; FARGETTON; ECTORS, 1989). Entretanto, um estudo realizado em *Sapajus*, onde os animais receberam as associações de tiletamina/zolazepam (5 mg/kg), cetamina/midzolam (15/5 mg/kg), cetamina/xilazina (15/0,5 mg/kg) e cetamina/dexmedetomidina (15/0,005 mg/kg) observou que, além de não encontrarem diferença significativa entre os grupos, não houve variação da pressão ao longo do tempo de avaliação (RAPOSO et al., 2015).

Ao utilizarem 0,15 mg/kg de medetomidina e 3 mg/kg de cetamina em macacos, Lee et al. (2010) notaram aumento inicial da pressão arterial e bradicardia reflexa; entretanto, esse aumento não foi significativamente diferente em relação ao grupo que recebeu apenas cetamina. Anteriormente já havia sido observado que o uso isolado da cetamina em macacos *Rhesus* não causa alterações significativas na pressão arterial (HOM et al., 1999). Gündüz et al. (2011) observaram diferença estatística apenas nos valores de pressão arterial sistólica, os quais foram inferiores no grupo que recebeu cetamina e dexmedetomidina em comparação com os animais que receberam cetamina e midazolam e cetamina e solução salina; entretanto, porém os valores relativos a FC e a pressão arterial diastólica foram semelhantes.

Em relação ao relaxamento muscular, o grupo CSM apresentou os piores índices quando comparado aos demais grupos. Os grupos CSD e CD apresentaram

valores muito semelhantes ao longo do período de observação, apesar de o último momento (M9) de avaliação do grupo CSD apresentar valor significativamente inferior ao momento inicial (M0). Selmi et al. (2004a) observaram maiores índices de relaxamento no grupo que recebeu doses maiores do agonista alfa-2 adrenérgico. Assim como Lima et al. (2016), no presente estudo observou-se melhor relaxamento com cetamina e dexmedetomidina comparado a cetamina e midazolam. Lee et al. (2010) observaram melhor relaxamento nos macacos *Rhesus* que receberam a associação cetamina/medetomidina em contraste com o grupo que recebeu midazolam. Apesar de utilizarem 1 mg/kg de midazolam, o mesmo foi administrado por via oral o que pode explicar o relaxamento insatisfatório que obtiveram. Ao contrário do presente estudo, Raposo et al. (2015) não observaram diferença significativa entre os macacos-prego que receberam cetamina/midazolam (15/0,5 mg/kg) em comparação com o grupo que recebeu cetamina/dexmedetomidina (15/0,005 mg/kg). Porém, os autores utilizaram doses de dexmedetomidina menores, o que pode explicar os resultados obtidos.

Ao se avaliar os dados referentes a antinocicepção, observou-se diferença significativa entre o grupo CSM, o qual apresentou os piores valores, com os demais. Houve diminuição dos índices de antinocicepção ao longo do tempo avaliado nos três grupos. No presente estudo, utilizou-se juntamente com a resposta ao estímulo doloroso o requerimento de intervenção medicamentosa durante o procedimento como forma de avaliação da antinocicepção. Empregou-se lidocaína, de modo infiltrativo, na dose de 4 mg/kg nos animais que apresentavam retração do membro ou tentativa de levantar frente ao estímulo cirúrgico. Verificou-se maior requerimento de lidocaína transoperatório no grupo CSM que nos demais grupos e a quantidade de animais que necessitaram da aplicação do anestésico local também foi maior.

Ao comparar os grupos que receberam as duas formas de cetamina pode-se observar que o grupo CD obteve um consumo maior de lidocaína ($1,43 \pm 1,99$ mg/kg) comparado ao grupo CSD ($0,53 \pm 1,41$ mg/kg), porém como essa diferença não foi significativa, há sugestão de que não existe diferença entre a cetamina racêmica e o isômero S+ em relação a potência analgésica nessa espécie. Selmi et al. (2004a) obtiveram melhor efeito analgésico nos animais que receberam as maiores doses de dexmedetomidina. Estudos indicam que a analgesia promovida pela dexmedetomidina é dose-depende e sua ação máxima pode perdurar por até

duas horas após administração intramuscular (SELMİ et al., 2004a; MURRELL; HELLEBREKERS, 2005; BOEHM et al., 2010), com excelentes resultados em infusão contínua (LERVIK et al., 2012), enquanto que o aumento da dose de midazolam não altera a resposta ao estímulo doloroso (BOEHM et al., 2010). Entretanto, em pacientes humanos queimados observou-se que não houve diferença entre os grupos que receberam cetamina/dexmedetomidina, cetamina/midazolam e cetamina/salina, porém no parâmetro de sedação o grupo cetamina/dexmedetomidina apresentou duração maior que o grupo cetamina/midazolam (GÜNDÜZ et al., 2011).

O melhor efeito antinociceptivo gerado pela dexmedetomidina pode ser explicado devido a extensa localização dos receptores alfa-2 adrenérgicos. Sua estimulação pode suprimir as vias do estímulo doloroso por meio da liberação dos neurotransmissores inibitórios provenientes das fibras eferentes primárias, afetando a modulação nociceptiva pré e pós-sináptica no corno dorsal da medula, influenciando o sistema modulatório descendente do tronco cerebral, e alterando a modulação ascendente dos sinais nociceptivos no diencéfalo e nas áreas límbicas (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005). Apesar de alguns autores acreditarem que a ação antinociceptiva não é corretamente avaliada devido a ação sedativa da dexmedetomidina (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005), Fisher et al. (1991) produziram o mesmo efeito antinociceptivo com auxílio da administração intratecal de doses baixas de dexmedetomidina obtendo o mesmo efeito que a administração sistêmica, comprovando assim o efeito analgésico deste fármaco.

Ao se comparar o grau de sedação pode-se observar que o grupo CSM apresentou os piores índices enquanto os grupos CSD e CD apresentaram excelente sedação até o final do procedimento, assim como outros estudos na espécie em questão (SELMİ et al., 2004a, 2004b). Porém, um estudo com macacos-prego) demonstrou que não houve diferença significativa entre os animais que receberam cetamina/midazolam (15/0,5 mg/kg) em comparação com o grupo que recebeu cetamina/dexmedetomidina (15/0,005 mg/kg) (RAPOSO et al., 2015). Tal fato pode ser explicado pela diferença nas doses utilizadas entre os trabalhos. No presente estudo, foram utilizadas doses de 10 µg/kg de dexmedetomidina, enquanto que os autores utilizaram doses de 5 µg/kg do mesmo fármaco. Pacientes humanos em UTI tratados com 0,2 a 1,4 µg/kg/h de dexmedetomidina ou 0,02 a 0,1 mg/kg/h de midazolam apresentaram o mesmo nível de sedação (RIKER et al., 2009). Outro

estudo realizado em pacientes sob ventilação não invasiva demonstrou eficácia no uso da dexmedetomidina na sedação sem agravar o estado respiratório (AKADA et al., 2008). Em humanos, a cetamina S(+) promove menos efeitos psicomiméticos e menor prejuízo cognitivo, porém com maior potência de indução da perda de consciência quando comparada com a forma racêmica (ENGELHARDT; STAHL; MAROUCHE, 1998). Alguns estudos mostraram que se a cetamina S(+) for administrada isolada, apresenta maior *clearance* e, conseqüentemente, será eliminada mais rapidamente. Conseqüentemente, apresentará menor período de duração da ação e a recuperação anestésica será mais rápida (ENGELHARD, 1997; IHMSEN; GEISLINGER; SCHUTTLER, 2001; LARENZA; ALTHAUS; CONROT, 2008).

A maioria dos estudos com a utilização de dexmedetomidina está relacionada aos efeitos cardiovasculares, e mesmo com animais silvestres, ainda existe pouco uso, sendo que, atualmente, a maioria dos trabalhos utiliza a medetomidina como agonista alfa-2 adrenérgico. A sedação promovida pela dexmedetomidina está relacionada à inibição da adenilciclase, resultante da diminuição da formação de AMPc, importante regulador da função celular. Outro mecanismo efetor inclui a ativação dos canais de potássio bloqueados pela proteína-G, causando hiperpolarização das células neuronais, diminuindo a excitabilidade dos neurônios, causando sedação (AGHAJANIAN; VANDERMAELEN, 1982). O *locus ceruleus* é o maior grupo celular noradrenérgico no cérebro e um importante modulador do estado de vigília, e devido a localização de receptores alfa-2a pode ser o principal local da ação sedativa dos agonistas (SCHEININ; SCHWINN, 1992). Lima et al. (2016) obtiveram melhor sedação nos gatos-do-mato tratados com 5 mg/kg de cetamina S(+) e 40 µg/kg de dexmedetomidina do que com a mesma dose da cetamina S(+) associada a 0,5 mg/kg de midazolam. Em pacientes queimados para troca de curativo, Gündüz et al. (2011) observaram maior sedação em humanos que receberam cetamina e dexmedetomidina comparado ao grupo cetamina e midazolam.

Os três grupos avaliados não apresentaram diferença estatística significativa para os períodos de perda de tônus, latência e de recuperação parcial e total, apesar do grupo CSD ter apresentado os valores de recuperação mais prolongados. O grupo CSM apresentou menor tempo de período hábil comparado aos demais, enquanto o grupo CSD obteve os maiores valores, porém sem diferença

significativa. Assim como no presente estudo, Raposo et al. (2015) não observaram diferença estatística quanto ao tempo de latência das associações, mesmo utilizando doses de 5 µg/kg de dexmedetomidina. Biermann et al. (2012) observaram que os gatos tratados com dexmedetomidina apresentaram período de recuperação mais prolongado, porém de melhor qualidade, mais suave e com melhor controle dos movimentos dentro das gaiolas. Um estudo com 112 cães onde foram comparadas as doses de cetamina racêmica e cetamina S(+) na proporção de 1:2 apresentou efeitos similares na indução, porém a forma racêmica possibilitou que mais animais fossem intubados sem a necessidade de doses suplementares (CASONI; SPADAVECCHIA; ADAMI, 2015). Nesse mesmo estudo, os autores também compararam doses iguais de ambas as formas de cetamina e observaram que não houve diferença na qualidade da indução, de intubação e na duração dos efeitos anestésicos. Furtado et al. (2010), ao compararem doses iguais de cetamina S(+) e racêmica associada ao midazolam, não encontraram diferença em relação ao tempo de indução e período de recuperação. Entretanto, apesar não encontrarem diferença significativa, observaram que os animais que receberam cetamina racêmica apresentaram maior período de imobilização. Os autores também observaram reflexo de lambedura, salivação, movimentos involuntários, tremores musculares em alguns animais que receberam cetamina S(+), e um animal que recebeu cetamina racêmica teve episódios de esternutação, durante a recuperação anestésica. Os autores acreditam que o fato de os animais que receberam cetamina S(+) terem apresentado mais efeitos adversos na indução e na recuperação pode estar associado a mesma dose utilizada da forma racêmica, o que aumentaria os efeitos adversos. Entretanto, essa justificativa é frágil tendo em vista que o relaxamento muscular nos animais que receberam a cetamina S(+) foi inferior. Duque, Valadão e Farias (2004) comparando doses iguais de cetamina racêmica e cetamina S(+) em cães observaram que o período anestésico foi maior na forma racêmica com dose de 3 mg/kg, a primeira tentativa de levantar ocorreu mais cedo na dose de 6 mg/kg de cetamina racêmica e que, apesar da diferença não ter sido significativa, os animais apresentaram a manutenção de estação mais precoce nessa dose. Concluíram também que a proporção de equivalência entre a forma racêmica e o isômero é de 1:1,29, diferente de outros estudos que mostram que a potência da anestésica e analgésica da cetamina S(+) é duas vezes maior (GEISLINGER et al., 1993; MARHOFER et al., 2000; IHMSEN; GEISLINGER;

SCHUTTLE, 2001; SARTON et al., 2001; PFENNINGER; DURIEX; HIMMELSEHER, 2002; DUQUE et al., 2005). Erhardt et al. (2001), ao compararem cetamina S(+) e cetamina racêmica ambas com medetomidina em *hamsters* observaram período hábil mais curto no grupo cetamina S(+) e retorno com menor incoordenação após a reversão; é importante ressaltar que utilizaram metade da dose da cetamina racêmica. Kiliç e Henke (2004) observaram período hábil e de recuperação mais curtos nos camundongos que receberam cetamina S(+) em relação aos que receberam cetamina racêmica, porém a dose do isômero S(+) foi menor.

Lima et al. (2016) observaram período até o início da excitação mais prolongado e período de recuperação mais curto nos animais que receberam dexmedetomidina e cetamina, permitindo maior tempo de procedimento e apontaram que assim que começava a excitação a recuperação era mais rápida. Já o grupo que recebeu midazolam apresentou período de recuperação mais longo que o de excitação, deflagrando um período longo em que os animais não puderam ser manejados. Os animais que receberam dexmedetomidina também apresentaram melhor tempo de indução e melhor qualidade de recuperação. Lee et al. (2010) não observaram diferença entre os tempos de indução em macacos rhesus ao compararem animais que receberam apenas cetamina, cetamina/medetomidina e cetamina/midazolam.

Em humanos, ao contrário do que se observa nos animais, a recuperação agitada causada pela cetamina é observada em apenas pacientes com idade reduzida e com comorbidades associadas (GREEN et al., 2000) e não é comum apresentarem episódios de alucinação (GÜNDÜZ et al., 2011), já que a dose utilizada é muito baixa. No presente estudo, todos animais que receberam dexmedetomidina apresentaram recuperação tranquila e suave, entretanto 30% dos animais do grupo CSM apresentaram incoordenação e excitação leve na recuperação, assim como observado na literatura (SELMİ et al., 2004a, 2004b; LEE et al., 2010; BIERMANN et al., 2012; LIMA et al., 2016). Diferentemente do que foi observado no presente estudo, Raposo et al. (2015) notaram presença de efeitos indesejáveis como sialorreia, espasmos musculares, lacrimejamento e estertores nos animais que receberam a associação de cetamina/dexmedetomidina. Já o grupo que recebeu cetamina/midazolam, apresentou recuperação tranquila sem a ocorrência de tais efeitos.

7 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos pode-se concluir que os três protocolos utilizados para a realização de cirurgia de vasectomia em mico-leão-da-cara-dourada (*Leontopithecus chrysomelas*) são seguros.

A associação cetamina S(+)/midazolam promoveu os piores índices de antinocicepção, relaxamento e sedação apesar de ter promovido poucas alterações nos parâmetros fisiológicos. A melhora analgésica fica mais evidente quando se comparou com a necessidade de requerimento de anestésico local durante o procedimento, que foi superior com a associação referida.

As associações cetamina S(+)/dexmedetomidina e cetamina racêmica/dexmedetomidina foram mais eficazes para a realização do procedimento cirúrgico. Embora as ocorrências de arritmias foram consideravelmente maiores nesses grupos, foram transitórias e não houve a necessidade de intervenção medicamentosa.

As doses utilizadas de dexmedetomidina nessa espécie promoveram alterações discretas nos valores de frequência cardíaca e pressão arterial.

Assim, as associações cetamina S(+)/dexmedetomidina e cetamina/dexmedetomidina apresentaram-se com resultados muito semelhantes e mais eficazes que a associação cetamina/midazolam.

REFERÊNCIAS

AANTAA, R.; KANTO, J. H.; SCHEININ, M.; KALLIO, A. M. I.; SCHEININ, H. Dexmedetomidine Premedication for minor gynecologic surgery. **Anesthesia and Analgesia**, v. 70, p. 407-412, 1990.

ADAMS, P.; GELMAN, S.; REVES, J. G.; GREENBLATT, D. J.; ALVIS, J. M.; BRADLEY, E. Midazolam pharmacodynamics and pharmacokinetics during acute hypovolemia. **Anesthesiology**, v. 63, p. 140–146, 1985.

AGHAJANIAN, G.; VANDERMAELEN, C. Alpha2 adrenoreceptor mediated hyperpolarization of locus coeruleus neurons: intracellular studies in vivo. **Science**, v. 215, p. 1394–1396, 1982.

AKADA, S.; TAKEDA, S.; YOSHIDA, Y.; NAKAZATO, K.; MORI, M.; HONGO, T.; TANAKA, K.; SAKAMOTO, A. The efficacy of dexmedetomidine in patients with noninvasive ventilation: A preliminary study. **Anesthesia and Analgesia**, v. 107, n. 1, p. 167-170, 2008.

AMBRISKO, T. D.; HIKASA, Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 66, p. 42-49, 2002.

BACCHIEGA, T. S.; SIMAS, R. C.; PINTO, E. A. T. Dexmedetomidina, um novo medicamento na anestesiologia veterinária. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Ano VI, n. 10, 2008. Disponível em: < http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/xi6QksHBtRuWMk5_2013-5-29-10-32-6.pdf>. Acessado em: 05 jan. 2016.

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

BAKER, A. J.; BALES, K.; DIETZ, J. M. Mating system and group dynamics in lion tamarins. In: KLEIMAN, D. G; RYLANDS, A. B. (Eds.). **Lion Tamarins, biology and conservation**. Washington: Smithsonian Institution Press, 2002. p. 188-212.

BAKKER, J.; UILENREEF, J. J.; PELT, E. R. J.; BROK, H. P. M.; REMARQUE, E. J.; LANGERMANS, J. A. M. Comparison of three different sedative- anaesthetic protocols (ketamine, ketamine- medetomidine and alphaxalone) in common marmosets (*Callithrix jacchus*). **BioMed Central Veterinary Research**, n. 9, v. 113,

2013.

BEKKER, A.; STURAITIS, M.; BLOOM, M.; MORIC, M.; GOLFINOS, J.; PARKER, E.; BABU, R.; PITTI, A. The effect of dexmedetomidine on perioperative hemodynamics in patients undergoing craniotomy. **Neurosurgical Anesthesiology**, v. 107, n. 4, p. 1340-1347, 2008.

BICCA-MARQUES, J. C. Hand specialization, sympatry and mixed-species associations in callitrichines. **Journal of Human Evolution**, v. 36, p. 349-378, 1999.

BIERMANN, K.; HUNGUERBÜHLER, S.; MISHKE, R.; KÄSTNER, S. B. R. Sedative, cardiovascular, haematologic, and biochemical effects of four different drug combinations administered intramuscularly in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p. 137-150, 2012.

BOEHM, C. A.; CARNEY, E. L.; TALLARIDA, R. J.; WILSON, R. P. Midazolam enhances the analgesic properties of dexmedetomidine in the rat. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 550-556, 2010.

BROWN S. A.; JACOBSON, J. D.; HARTSFIELD, S. M. Pharmacokinetics of midazolam administered concurrently with ketamine after intra-venous bolus or infusion in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v. 16, p. 419-425, 1993.

CAPRIGLIONE, L. G. A.; SORESINI, G. C. G.; FUCHS, T.; SANT'ANNA, N. T.; FAM, A. L. A.; PIMPÃO, C. T.; SARRAFF-LOPES, A. P. Avaliação eletrocardiográfica de macacos-prego (*Sapajus apella*) sob contenção química com midazolam e propofol. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 34, n. 6, suplemento 2, p. 3801-3810, 2013.

CAPUANO, S. V.; LERCHE, N. W.; VALVERDE, C. R. Cardiovascular, respiratory, thermoregulatory, sedative and analgesic effects of intravenous administration of medetomidine in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). **Laboratory Animals Science**, v. 49, p. 537-544, 1999.

CARDOSO, C. G.; MARQUES, D. R. C.; da SILVA, T. H. M.; de MATTOS-JUNIOR, E. Cardiorespiratory, sedative, and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, p. 636-643, 2014.

CASONI, D.; SPADAVECCHIA, C.; ADAMI, C. S-ketamine versus racemic ketamine in dogs: their relative potency as induction agents. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, p. 250-259, 2015.

CHAGAS, J. A. B.; OLESKOVICZ, N.; de MORAES, A. N.; FLÔRES, F. N.; CORRÊA, A. L.; JÚNIOR, J. C. S.; SOARES, A. V.; COSTA, A. Associação de cetamina S(+) e midazolam pelo método convencional de cálculo e pela extrapolação alométrica em bugios-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*): resposta clínica e cardiorrespiratória. **Ciência Rural**, v. 40, n. 1, p. 109-114, 2009.

CHESTER, A. E.; DORR, A. E.; LUND, K. R.; WOOD, L. D. Noninvasive measurement of blood pressure in conscious cynomolgus monkeys. **Fundamental and Applied Toxicology**, v. 19, p. 64–68, 1992.

COIMBRA-FILHO, A. F. Mico-leão, *Leontideus rosalia* (Linnaeus, 1766), situação atual da espécie no Brasil (Callitrichidae – Primates). **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 41, p. 29-52, 1969.

CONGDON, J. M.; MARQUEZ, M.; NYIOM, S.; BOSCAN, P. Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid-base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p. 464-471, 2013.

CORSSEN, G.; MIYASAKA, M.; DOMINO, E. F. Changing concepts in pain control during surgery: dissociative anesthesia with CI-581 - A progress report. **Anesthesia and Analgesia**, v. 47, p. 746, 1968.

COSTA, L. P.; LEITE, Y. R. L.; MENDES, S. L.; DITCHFIELD, A. D. Conservação de mamíferos do Brasil. **Megadiversidade**, v. 1, n. 1, p. 103-112, 2005.

COURT, M. H.; GREENBLATT, D. J. Pharmacokinetics and preliminary observations of behavioral changes following administration of midazolam to dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapy**, v. 15, p. 343-350, 1992.

DAY, T. K.; MUIR, W. W. III. α_2 -Adrenergic receptor agonist effects on supraventricular and ventricular automaticity in dogs with complete atrioventricular block. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, p. 136–141, 1993.

DELEFORGE, J.; DAVOT, J.L.; BOISRAME, B.; DELATOUR, P. Enantioselectivity in the anaesthetic effect of ketamine in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v.14, p.418-420, 1991.

DOENICKE, A.; ANGSTER, R.; MAIER, M. The action of S-(+)-ketamine on serum catecholamine and cortisol. A comparison with ketamine racemate. **Anaesthesist**, v. 41, p. 597-603, 1992.

DOZE, V.; CHEN, B. X.; Li, Z. Pharmacologic characterization of the receptor mediating the hypnotic action of dexmedetomidine. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 85, p. 61-64, 1989.

DUQUE, J. C. M.; OLESKOVICZ, N.; GUIRRO, E.; URIBE, A.; FARIAS, A.; VALADÃO, C. A. A. Anestesia total intravenosa com xilazina-EGG-cetamina ou xilazina-EGG-cetamina S(+), em equínos: estudo comparativo. In: VII ENCONTRO EM ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA. 2005, São Luís. **Anais... Colégio Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária**, São Luís – MA, Brazil, 2005. p. 178-178.

DUQUE, M. J. C.; VALADÃO, C. A. A.; FARIAS, A. Preemptive epidural Ketamine or S(+)- Ketamine in post-incisional pain in dogs: a comparative study. **Veterinary Surgery**, v. 33, p. 361-367, 2004.

EIDE, P. K.; STUBHAUG, A.; BREIVIK, H.; OYE, I. Ketamine: relief from chronic pain through actions at the NMDA receptor. **Pain**, v. 72, p. 289-291, 1997.

ENGELHARDT, W. Recovery and psychomimetic reactions following S-(+)-ketamine. **Anaesthesist**, v. 46, p. 38-42, 1997.

ENGELHARDT, W.; STAHL, K.; MAROUCHE, A. Recovery time after(S)-ketamine or ketamine racemate. Recovery time after short anesthesia in volunteers. **Anaesthesist**, v. 47, p. 184-192, 1998.

FAULK, R. H. Xylazine and ketamine synergism for ultrashort anesthesia in cats. **Feline Practice**, v. 8, p. 15-17, 1978.

FERRARI, S. F. Ecological differentiation in the Callitrichidae. In: RYLANDS, A. B. (Ed.). **Marmosets and tamarins: systematics, behavior and ecology**. Oxford: Oxford University Press, 1993. p. 314-328.

FISHER, B.; ZORNOW, M.; YAKSH, H.; PETERSON, B. M. Antinociceptive properties of intrathecal dexmedetomidine in rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 192, p. 221-225, 1991.

FISHER, K.; CODERRE, T. J.; HAGEN, N. A. Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management. Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. **Journal of Pain Symptom Manage**, v. 20, p. 358-373, 2000.

FORSTER, A.; GARDAZ, J. P.; SURTER, P. M.; GEMPERLE, M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. **Anesthesiology**, v. 53, p. 494-497, 1980.

FURTADO, M. M.; NUNES, A. L. V.; INTELIZANO, T. R.; TEIXEIRA, R. H. F.; CORTOPASSI, S. R. G. Comparison of racemic ketamine versus (S+) ketamine when combined with midazolam for anesthesia of *Callithrix jacchus* and *Callithrix penicillata*. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 41, n. 3, p. 389-394, 2010.

GONDER, J. C.; GARD, E. A.; LOTT, N. E. Electrocardiograms of 9 species of nonhuman primates sedated with ketamine. **American Journal of Veterinary Research**, v. 41, p. 972-975, 1980.

GREEN, S. M.; KUPPERMANN, N.; ROTHROCK, S. G.; HUMMEL, C. B.; HO, M. Predictors of adverse events with intramuscular ketamine sedation in children. **Annals of Emergency Medicine**, v. 35, p. 35-42, 2000.

GRUBB, T. L.; RIEBOLD, T. W.; HUBER, M. J. Evaluation of lidocaine, xylazine and a combination of lidocaine and xylazine for epidural analgesia in llamas. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 203, n. 10, p. 1441-1444, 1993.

GUIMARAES, S.; MOURA, D. Vascular adrenoceptors: An update. **Pharmacology Reviews**, v. 53, p. 319-356, 2001.

GÜNDÜZ, M.; SAKALLI, S.; GÜNEŞ, Y.; KESIKTAŞ, E.; ÖZCENGİZ, D.; IŞIK, G. Comparison of effects of ketamine, ketamine-dexmedetomidine, and ketamine-midazolam on dressing changes of burn patients. **Journal of Anesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 27, p. 220-224, 2011.

HAMMOND, D. L.; GRAHAM, B. A. GABAergic drugs and the clinical management of pain. In: YAKSH, T. L.; LYNCH, C.; ZAPOL, W. M. (Eds.). **Anesthesia: Biologic Foundations**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p. 969-975.

HASKINS, S. C. Equipment and monitoring: monitoring anesthetized patients. In: TRANQUILLI, W.; THURMON, J.; GRIMM, K. (Eds.). **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4th ed. Ames (IA): Blackwell Publishing, 2007. p. 533-558.

HASKINS, S. C.; PEIFFER, R. L.; STOWE, C. M. A clinical comparison of CT-1341, ketamine, and xylazine in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 36, n. 10, p. 1537-1543, 1975.

HASKINS, S.C.; FARVER, T.M.; PATZ, J.D. Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine. **American Journal of Veterinary Research**, v. 47, p. 795-798, 1986.

HATSCHBACH, E.; MASSONE, F.; BECHARA, J. N.; BALIEIRO, J. C. C.; BARREIRO, R. H. Avaliação paramétrica do cloridrato de dexmedetomidina em cães pré-tratados ou não pela atropina e tratados ou não pela cetamina. **ARS Veterinária**, v. 21, n. 1, p. 22-29, 2005.

HAYASHI, Y.; SUMIKAWA, K.; MAZE, M.; YAMATODANI, A.; KAMIBAYASHI, T.; KURO, M.; YOSHIYA, I. Dexmedetomidine prevents epinephrine induced arrhythmias through stimulation of central alpha-2 adrenoceptors in halothane anaesthetized dogs. **Anesthesiology**, v. 75, p. 113–117, 1991.

HOLT, T. R.; WITHINGTON, D. E.; MITCHELL, E. Wich pressure to believe? A comparison of direct arterial with indirect blood pressure measurement techniques in the pediatric intensive care unit. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 12, n. 6, p. e391-e394, 2011.

HOM, G. J.; BACH, T. J.; CARROLL, D.; FORREST, M. J.; MARIANO, M. A.; TRAINOR, C. E.; WANG, P. R.; MACINTYRE, D. E. Comparison of cardiovascular parameters and/or serum chemistry and hematology profiles in conscious and anesthetized rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). **Contemporary Topics in Laboratory Animal Science**, v. 38, p. 60–64, 1999.

HUSS, M. K.; IKENO, F.; BUCKMASTER, C. L.; ALBERTELLI, M. A. Echocardiographic and electrocardiographic characteristics of male and female squirrel monkeys (*Saimiri* spp.). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 54, p. 25-28, 2015.

IHMSEN, H.; GEISSLINGER, G.; SCHUTTLE, J. Stereoselective pharmacokinetics of ketamine: R(-)-ketamine inhibits the elimination of S(+)-ketamine. **Clinical Pharmacology Therapy**, v. 70, p. 431-438, 2001.

ILKIW, J. E.; SUTER, C. M.; McNEAL, D. The optimal intravenous dose of midazolam after intravenous ketamine in healthy awake cats. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapy**, v. 21, p. 54-61, 1998.

IUCN. INTERNATIONAL UNION FOR CONSERVATION OF NATURE. SSc, Primate Specialist group. Global primate Biodiversity, 2008. Disponível em: <http://www.primate-sg.org/diversity.htm>. Acesso em 14 jan 2017.

IVANKOVICH, A. D.; MILETICH, D. J.; REINMANN, C.; ALBRECHT, R. F.; ZAHED, B. Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats. **Anesthesia and Analgesia**, v. 53, p. 924-933, 1974.

JEDRUCH, J.; GAIEWSKI, Z.; RATAISKA-MICHALCZAK, K. Uterine motor responses to an α_2 -adrenergic agonist medetomidine hydrochloride in the bitches during the end of gestation and the post-partum period. **Acta Vet Scand**, v. 85, p. 129-134, 1989.

JONES, D. J.; STEHLING, M. D.; ZAUDER, N. D. Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. **Anesthesiology**, v. 51, p. 430-434, 1979.

KALLIO, A.; SCHEININ, M.; KOULU, M. Effects of dexmedetomidine, a selective α_2 -adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. **Clinical Pharmacology Therapy**, v. 46, p. 33-42, 1989.

KANDA, T.; HIKASA, Y. Effects of medetomidine and midazolam alone or in combination on the metabolic and neurohormonal responses in healthy cats. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 72, p. 332-339, 2008.

KILIÇ, N.; HENKE, J. Comparative studies on the effects of S(+)-ketamine-medetomidine and racemic ketamine-medetomidine in mouse. **YYÜ Vet Fak Derg**, v. 15, p. 15-17, 2004.

KISSIN, I.; BROWN, P. T.; BRADLEY, E. L. Jr. Morphine and fentanyl anesthetic interactions with diazepam: Relative antagonism in rats. **Anesthesia and Analgesia**, v. 71, p. 236-241, 1990.

KITAHATA, L. M.; TAUB, A.; KOSAKA, Y. Lamina-specific suppression of dorsal-horn unit activity by ketamine hydrochloride. **Anesthesiology**, v. 38, p. 4-11, 1973.

KLEIMAN, D. G; HOAGE, R. J; GREEN, K. M. The lion tamarins, genus *Leontopithecus*. In: MITTERMEIER, R. A; RYLANDS, A. B; COIMBRA-FILHO, A; da FONSECA, G. A. B. (Eds.). **Ecology and behavior of neotropical primates**. Washington: World Wildlife Fund, 1988. p. 299-347.

KLEIN, L V.; KLIDE, A. M. Central α -2 adrenergic and benzodi-azepine agonists and their antagonists. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 20, p. 138–153, 1989.

KO, J. C.; HEATON-JONES, T. G.; NICKLIN, C. F. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine, medetomidine-butorphanol, medetomidine-ketamine, and medetomidine-ketamine-butorphanol in ferrets. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.33, p. 438-448, 1997.

KOHR, R.; DURIEUX, M. E. Ketamine: Teaching an old drug new tricks. **Anesthesia and Analgesia**, v. 87, p.1186-1193, 1998.

KOINIG, H.; MARHOFER, P. S (+)- Ketamine in paediatric anesthesia. **Paediatric Anesthesia**, v.13, p.185-187, 2003.

KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M.; VÄISÄNEN, M.; MYKKÄNEN, K.; ROPPONEN, H.; VAINIO, O. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 7, p. 1073-1080, 2001.

LARENZA, M. P.; ALTHAUS, H.; CONROT, A. Anesthesia recovery quality after racemic ketamine or S-ketamine administration to male cats undergoing neutering surgery. **Schweiz Arch Tierheilkd**, v. 150, p. 599-607, 2008.

LARSSON, M. H. M. A.; PELLEGRINO, A.; OLIVEIRA, V. M. C.; PRADA, C. S.; FEDULLO, J. D. L.; LARSSON JUNIOR, C. E. Eletrocardiographic parameters of captive tufted capuchins (*Cebus apella*) under chemical immobilization. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**. v. 43, n. 4 p. 715–718, 2012.

LAURETTI, G. R.; LIMA, I. C. P. R.; BUSCATTI, R. Y.; REIS, M. P. Avaliação clínica dos efeitos hemodinâmicos, analgésicos, psicodélicos e do bloqueio neuromuscular da cetamina racêmica e de seu (S+) isômero. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 50, n. 5, p. 357-362, 2000.

LEE, V. K.; FLYNT, K. S.; HAAG, L. M.; TAYLOR, D. K. Comparison of the effects of ketamine, ketamine-medetomidine, and ketamine-midazolam on physiologic parameters and anesthesia-induced stress in Rhesus (*Macaca mulatta*) and

Cynomolgus (*Macaca fascicularis*) Macaques. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 49, p. 57-63, 2010.

LEMKE, K. A. Anticholinergics and sedatives. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4th. ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. p. 203-239.

LEMKE, K. A. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. **Canadian Veterinary Journal**, v. 45, p. 405-413, 2004.

LERVIK, A.; HAGA, H. A.; RANHEIM, B.; SPADAVECCHIA, C. The influence of a continuous rate infusion of dexmedetomidine on the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation during isoflurane anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p. 414-425, 2012.

LEWIS, R. R.; EVANS, P. J.; MCNABB, W. R.; PADAYACHEE, T. S. Comparison of indirect and direct blood pressure measurements with Osler's manoeuvre in elderly hypertensive patients. **Journal of Human Hypertension**, v. 8, p. 879-885, 1994.

LIMA, C. F. M.; CORTOPASSI, S. R. G.; de MOURA, C. A.; de MATTOS-JUNIOR, E.; das CANDEIAS, I. Z.; PEDRON, B. G.; TEIXEIRA, R. H. F.; NETO, R. N. D. Comparison between dexmedetomidine-S-ketamine and midazolam-S-ketamine in immobilization of oncilla (*Leopardus tigrinus*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 47, p. 17-24, 2016.

MARHOFER, P.; KRENN, C.G.; PLOCHL, W.; WALLNER, T.; GLASER, C.; KOINIG, H.; FLEISCHMANN, E.; HOCHTL, A.; SEMSROTH, M. S(+) ketamine for caudal block in paediatric anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 84, p. 341-345, 2000.

MAZE, M.; FUJINAGA, M. Alpha2 adrenoceptor in pain modulation: Which subtype should be targeted to produce analgesia? **Anesthesiology**, v. 92, p. 934-936, 2000.

MAZE, M.; TRANQUILLI, W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. **Anesthesiology**, v. 74, n. 3, p. 581-605, 1991.

McNEEL, S., V.; HSU, W., H. Xylazine-induced prolongation of gastrointestinal transit in dogs: reversal by yohimbine and potentiation by doxapram. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.185, p. 878-881, 1984.

MIYASAKA, M.; DOMINO, E. F. Neuronal mechanism of ketamine-induced anesthesia. **Internacional Journal of Neuropharmacology**, v. 7, p. 557, 1968.

MOLOJAVYI, A.; PRECKEL, B.; COMFÈRE, T.; MULLENHEIM, J.; THAMER, V.; SCHLACK, W. Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. **Anesthesiology**, v. 94, n. 4, p. 623-629, 2001.

MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. Cardiopulmonary and anesthetic effects of ketamine and its enantiomers in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 49, n. 4, p. 530-534, 1988.

MUIR, W.; WERNER, L.; HAMLIN, R. Effects of xylazine and acetylpromazine upon induced ventricular fibrillation in dogs anaesthetized with thiamylal and halothane. **American Journal of Veterinary Research**, v. 36, p. 1299-1303, 1975.

MULLENHEIM, J.; RULANDS, R.; WIETSCHORKE, T.; FRADORF, J.; PRECKEL, B.; SCHLACK, W. Late preconditioning is blocked by racemic ketamine, but not by S(+)-ketamine. **Anesthesia and Analgesia**, v. 93, n. 3, p. 265-270, 2001.

MÜLLER, S. **Avaliação da qualidade de sedação na colangiopancreatografia endoscópica retrógrada comparando dexmedetomidina com propofol associado a fentanil**. 2008, 113 f. Tese de doutorado em Ciências em Gastroenterologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Porto Alegre. RS, 2008.

MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 32, p. 117-127, 2005.

NAKAJIMA, T.; AZUMI, T.; YATABE, Y. Mechanism of positive chronotropic response of the canine SA node to selective administration of ketamine. **Arch Int Pharmacodynamic Therapy**, v. 234, n. 2, p. 247-256, 1978.

OHTANI, M.; KIKUCHI, H.; KITAHATA, L. M.; TAUB, A.; TOYOOKA, H.; HANNAOKA, K.; DOHI, S. Effects of ketamine on nociceptive cells in the medial medullary reticular formation of the cat. **Anesthesiology**, v. 51, n. 5, p. 414-417, 1979.

PEES, C.; HAAS, N.A.; EWERT, P.; BERGER, F.; LANGE P.E. Comparison of Analgesic/Sedative Effect of Racemic Ketamine and S(+)-Ketamine during Cardiac

Catheterization in Newborns and Children. **Pediatric Cardiology**, v. 24, p. 424–429, 2003.

PEREIRA, L.; LAUS, J. L.; NUNES, N. Estudo da associação clorpromazina/quetamina em cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 29, n. 2, p. 257-265, 1992.

PFENNINGER, E. G.; DURIEX, M. E.; HIMMELSEHER, S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. **Anesthesiology**, v. 96, n. 2, p. 357-366, 2002.

PULLEY, A. C.; ROBERTS, J. A.; LERCHE, N. W. Four preanesthetic oral sedation protocols for rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, Yulle, v. 35, n. 4, p. 497-502, 2004. Disponível em: <<http://www.bioone.org/doi/full/10.1638/03-092>>. Acesso em: 15 nov. 2011.

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

PYPENDOP, B. H.; BARTER, L. S.; STANLEY, S. D.; ILKIW, J. E. Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isofluorane-anesthetized cats. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 555-567, 2011.

PYPENDOP, B. H.; VERSTEGEN, J. P. Hemodynamic effect of medetomidine in the dog: a dose titration study. **Veterinary Surgery**, v. 27, p. 612-622, 1998.

RAPOSO, A. C. S.; OFRI, R.; SCHAFFER, D. P. H.; GOMES JUNIOR, D. C.; LIBORIO, F. A.; MARTINS FILHO, E. F.; ORIA, A. P. Evaluation of ophthalmic and hemodynamic parameters in capuchin monkeys (*Sapajus* sp.) submitted to dissociative anesthetic protocols. **Journal of Medical Primatology**, v. 44, p. 381-389, 2015.

REIS, N. R.; PERACCHI, A. L.; PEDRO, W. A.; LIMA, I. P. **Mamíferos do Brasil**. 2ª ed. Londrina: Technical Books, 2011. 439 p.

RIKER, R. R.; SHEHABI, Y.; BOKESCH, P. M.; CERASO, D.; WISEMANDLE, W.; KOURA, F.; WHITTEN, P.; MARGOLIS, B. D.; BYRNE, D. W.; ELY, E. W.; ROCHA, M. G. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically patients. A randomized trial. **Journal of American Medical Association**, v. 301, n. 5, p. 489-499, 2009.

RYLANDS, A. B. The ecology of lion tamarins, *Leontopithecus*: some intrageneric differences and comparisons with other callitrichidae. In: RYLANDS, A. B. (Ed.). **Marmosets and tamarins: systematics, behaviour and ecology**. Oxford: Oxford University Press, 1993. p. 296-313.

SALT, P. J.; BARNES, P. K.; BESWICK, F. J. Inhibition of neuronal and extraneuronal uptake of noradrenaline by ketamine in the isolated perfused rat heart. **British Journal of Anesthesiology**, v. 51, n. 9, p. 835-838, 1979.

SAMUELSON, P. H.; REVES, J. G.; KOUCHOUKOS, N. T.; NICHOLAS, T.; SMITH, L. R.; DOLE, KATHLEEN, M. Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. **Anesthesia and Analgesia**, v. 60, p. 802-809, 1981.

SARTON, E.; TEPPEMA, L. J.; OLIVIER, C.; NIEUWENHUIJS, D.; MATTHES, H. W. D.; KIEFFER, B. L.; DAHAN, A. The involvement of the I-opioid receptor in ketamine-induced respiratory depression and antinociception. **Anesthesia and Analgesia**, v. 93, p. 1495-1500, 2001.

SAVOLA, J. Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 85, p. 39-47, 1989.

SCHEININ, M.; SCHWINN, D. The locus coeruleus: site of hypnotic actions of alpha2-adrenoreceptor agonists? **Anesthesiology**, v. 76, p. 873-875, 1992.

SCHELLER, M.; BUFLER, J.; HERTLE, I.; SCHNECK, H. J.; FRANKE, C.; KOCHS, E. Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state. **Anesthesia and Analgesia**, v. 83, p. 830-836, 1996.

SCHWARTZ, D. A.; HORWITZ, L. D. Effects of ketamine on left ventricular performance. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 194, n. 2, p. 410-414, 1975.

SELMÍ, A. L.; MENDES, G. M.; BOERE, V.; COZER, L. A. S. FILHO, E. S. SILVA, C. A. Assessment of dexmedetomidine/ketamine anesthesia in golden-lion tamarins (*Leontopithecus chrysomelas*). **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, p. 138-145, 2004a.

SELMI, A. L.; MENDES, G. M.; FIGUEIREDO, J. P.; BARBUDO-SELMI, G. R.; LINS, B. T. Comparison of medetomidine-ketamine and dexmedetomidine-ketamine anesthesia in golden-headed lion tamarins. **Canadian Veterinary Journal**, v. 45, p. 481-485, 2004b.

SHAPIRO, H. M.; WYTE, S. R.; HARRIS, A. B. Ketamine anesthesia in patients with intracranial pathology. **British Journal of Anesthesiology**, v. 44, p. 1200-1204, 1972.

SHIIGI, Y.; CASEY, D. E. Behavioral effects of ketamine, an NMDA glutamatergic antagonist, in non-human primates. **Psychopharmacology**, v. 146, p. 67-72, 1999.

SHIIGI, Y.; CASEY, D. E. Effects of benztropine on ketamine-induced behaviors in cebus monkeys. **Behavioural Pharmacology**, v. 12, p. 293-298, 2001.

SOUZA, A. P.; CARARETO, R.; NUNES, N.; LEITE, A. V.; PAULA, D. P. Eletrocardiografia em cães anestesiados com cetamina-s ou cetamina. **Ciência Rural**, v. 32, p. 787-791, 2002.

SOUZA, S. S.; INTELISANO, T. R.; De BIAGGI, C. P.; MOURA, C. A.; SELMI, A. L., DIAS, R. A.; CORTOPASSI, S. R. G. Cardiopulmonary and isoflurane-sparing effects of epidural or intravenous infusion of dexmedetomidine in cats undergoing surgery with epidural lidocaine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 106-115, 2010.

TALKE, P.; CHEN, R.; THOMAS, B.; AGGARWAL, A.; GOTTLIEB, A.; THORBORG, P.; HEARD, S.; CHEUNG, A.; SON, S. L.; KALLIO, A. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative desmedetomidine infusion after vascular surgery. **Anesthesia and Analgesia**, v. 90, p. 834-839, 2000.

TANELIAN, D. L.; KOSEK, P.; MODY, I. The role of the GABAA eceptor/chloide channel complex in anesthesia. **Anesthesiology**, v. 78, p. 757-776, 1993.

THERIAULT, B. R.; REED, D. A.; NIEKRASZ, M. A. Reversible medetomidine/ketamine anesthesia in captive capuchin monkeys (*Cebus apella*) . **Journal of Medical Primatology**, v. 37, p. 74-81, 2008.

TOFT, P.; ROMER, U. Comparison of midazolam and diazepam to supplement total intravenous anesthesia with ketamine for endoscopy. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 34, p. 466-469, 1987.

TOKICS, L.; BRISMAR, B.; HEDENSTIERNA, G.; LUNDH, R. Oxygen uptake and central circulation during ketamine anaesthesia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 27, n. 4, p. 317-322, 1983.

TRANQUILLI, W.; THURMAN, J.; BENSON, G. Alterations in epinephrine-induced arrhythmogenesis after xylazine and subsequent yohimbine administration in isoflurane anaesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 49, p. 1072–1075, 1988.

VERSTEGEN, J.; FARGETTON, X.; ECTORS, F. Medetomidine/ketamine anesthesia in cats. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 85, p. 117-123, 1989.

VILLELA, N. R.; NASCIMENTO JR., P. Uso de dexmedetomidina em anestesiologia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 53, p. 97-113, 2003.

VIRTANEN, R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 85, p. 29-37, 1989.

VOTAVA, M.; HESS, L.; SCHREIBEVOOR, A. J. M.; ALEK, J.; STEIN, K. Short term pharmacological immobilization in macaque monkeys. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 490–493, 2011.

VREE, T. B.; BAARS, A. M.; BOOIJ, L. H. Simultaneous determination and pharmacokinetics of midazolam and its hydroxymetabolites in plasma and urine of man and dog by means of high-performance liquid chromatography. **Arzneimittelforschung**, v. 31, p. 2215-2219, 1981.

WAMBERG, S.; SVENDSEN, JOHANSEN, B. Acid-base status and cardiovascular function in mink (*Mustela vison*) anaesthetized with ketamina/midazolam. **Laboratory Animals**, v. 30, p. 55-66, 1995.

WHITE, P. F.; ROMERO, G. Nonopioid Intravenous anesthesia. In: BARASH, P. G.; CULLEN, B. F.; STOELTING, R. K. **Clinical anesthesia**. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 2006. p. 334-352.

WHITE, P. F.; SHÜTTLER, J.; SHAFER, A. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. **British Journal of Anaesthesia**, v. 57, p. 197-203, 1985.

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

WIN, N. N.; YOSHIKAWA, F.; WAKITA, R.; TAKAHASHI, M.; KONDO, N.; USHITO, D.; UMINO, M. Haemodynamic changes and heart rate variability during midazolam propofol co-induction. **Anaesthesia**, v. 62, p. 561–568, 2007.

WOLF, R. H.; LEHNER, N. D.; MILLER, E. C.; CLARKSON, T. B. Electrocardiogram of the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*. **Journal of Applied Physiology**, v. 26, p. 346–351, 1969.

WONG, D. H. W.; JENKINS, L. C. An experimental study of the mechanism of action of ketamine on the central nervous system. **Canadian Anaesthesiology Society Journal**, v. 21, p. 57-67, 1974.

WOOLFSON, M. W.; FORAN, J. A.; FREEDMAN, H. M. Immobilization of baboons (*Papio anubis*) using ketamine and diazepam. **Laboratory Animal Science**, v. 30, p. 902-902, 1980.

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

YAMAMOTO, Y.; KAWAGUCHI, M.; KAKIMOTO, M.; INOUE, S.; FURUYA, H. The effects of dexmedetomidine on myogenic motor evoked potentials in rabbits. **Anesthesia and Analgesia**, v. 104, n. 6, p. 1488-1492, 2007.

ZICKMANN, B.; KLING, D.; QUIS, S. S-(+)-ketamine versus ketamine racemic mixture: hemodynamic studies. **Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie**, v. 35, p. 333-339, 2000.

ZORNOW, M. H.; SPOONER, M. L.; BLOOM, A. E.; KELLY, P. J.; SCHELLER, M. S. The sedative and ventilatory effects of dexmedetomidine in rabbits. **Anesthesia and Analgesia**, v. 70, p. S449, 1990.

APÊNDICES

Apêndice A – Critério utilizado para avaliar os escores de Relaxamento Muscular, Analgesia e Sedação das combinações Cetamina/Midazolam, Cetamina S+/Dexmedetomidina e Cetamina/Dexmedetomidina em micos-leões-da-cara-dourada submetidos à vasectomia

Escore	Critério
Relaxamento Muscular	
0	Tônus de mandíbula e de pernas normais
1	Muita resistência (relaxamento leve de mandíbula e membros)
2	Pouca resistência (relaxamento moderado de mandíbula e membros)
3	Nenhuma resistência (relaxamento profundo de mandíbula e membros)
Analgesia (Resposta ao pinçamento interdigital e estímulo cirurgico)	
0	Sem analgesia (resposta de fuga)
1	Leve (movimentos exagerados e tentativa de levantar)
2	Moderado (movimentos suaves ao estímulo)
3	Profundo (sem resposta ao estímulo)
Sedação (Resposta ao som criado por palmas próximo a orelha do animal)	
0	Normal
1	Leve (diminuição do estado de alerta, mas ainda ativo)
2	Moderada (incapacidade locomotora, porém responsivo)
3	Profunda (incapacidade locomotora)

Fonte: Adaptado de Selmi et al. (2004a)