

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

**Anestesia de cutias (*Dasyprocta prymnolopha*) com Cetamina S e
Midazolam**

CHIARELLI ALVES LEANDRO

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

**Anestesia de Cutias (*Dasyprocta prymnolopha*) com Cetamina S e
Midazolam**

Chiarelli Alves Leandro
Graduando

Prof. Dr. Almir Pereira de Souza
Orientador

PATOS – PB
Julho de 2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSTR

L347a Leandro, Chiarelli Alves

Anestesia de cutias (*Dasyprocta prymnolopha*) com Cetamina S e Midazolam / Chiarelli Alves Leandro. – Patos, 2017.

37f.:il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2017.

“Orientação: Prof. Dr. Almir Pereira de Souza”

Referências.

1. Anestesia. 2. Contenção Farmacológica. 3. Eletrocardiograma. 4. Roedor. 5. Silvestre. I. Título.

CDU 616-089.5:619

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

CHIARELLI ALVES LEANDRO
Graduando

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de Médico Veterinário.

APROVADO EM ___/___/___

MÉDIA:.....

Banca examinadora

_____ Prof. Dr. Almir Pereira de Souza Orientador	_____ Nota
_____ Profa. Dr ^a . Rosangela Maria Nunes da Silva Examinador I	_____ Nota
_____ M.V. M.Sc. Fernanda Vieira Henrique Examinador II	_____ Nota

DEDICATÓRIA

Dedico e consagro este trabalho a Deus e a Nossa Senhora Aparecida, que são o meu consolador e minha intercessora, pois quando a dificuldade parece ser grande, a força Dele e o exemplo Dela me fazem caminhar mais longe. Em segundo, dedico à minha família, que são a minha rocha e a luz que me guiou por toda a trajetória da vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, nosso Pai criador. A Ele toda honra e glória, e por Ele toda força. Sinto que nos últimos tempos, essa relação tem amadurecido bastante e com isso me fortaleci cada vez mais na busca das vitórias. Peço ao Pai que me ilumine nas ações do dia-dia, e para que eu possa atuar de maneira justa, capaz e que meu serviço seja sempre em prol da sociedade e do bem-estar dos animais.

A Família é a rocha fundamental de qualquer indivíduo, por isso também estendo os meus primeiros agradecimentos a minha família, que não somente arcou com o financeiro, mas sempre buscou me orientar para ser um homem digno e justo. Como ser fundamental, imponho meu Pai, Sebastião Leandro Filho, um homem de muita luta, que venceu a pobreza extrema, o racismo, a fome com muito esforço, honestidade e muita fé. A Tânia Rodrigues Palhano, mulher honesta e justa, que também venceu a pobreza e as dificuldades do interior da Paraíba, com muito esforço e muito estudo. E meu irmão, João Pedro Palhano Leandro, no qual eu tenho um profundo carinho e zelo. A todos vocês dou minha fé e imponho o meu esforço. Vencemos muita coisa juntos, e apesar dos conflitos, o amor por vocês sempre imperou em mim.

À minha noiva, Kay Kahynne da Silva Ferreira, minha gratidão por seu companheirismo, apoio, dignidade, amor e pela paciência que te faz me esperar a cada ida e vinda. Com verdadeiro desejo de que em nosso futuro se estabeleça uma família baseada nos valores morais e na fé em Deus. Estendo também os agradecimentos a toda a sua família, pelo respeito e confiança que em mim depositam a todo momento.

Aos amigos de infância Aléssio, Amós, André, Cassio, Edmilson, Hugo, Icaro, Lucas Renan. Verdadeiros amigos são como anjos que perderam as asas. São filhos de outras mães, que temos o maior prazer em chamar de irmãos. A distância nos separou diversas vezes, mas essa amizade nunca morreu, nem quando Aléssio foi para o norte do país e nem muito menos quando eu me encaminhei ao sertão. Por isso digo, amigos como vocês, eu jamais terei, e nunca que teria feito melhores. Deus nos moldou de tal maneira que um fortalece o outro, e eu amo profundamente, cada um de vocês.

Aos amigos do IFPB, Sergio e Adolfo, que ao longo do tempo houve distância entre nós por circunstâncias da vida, mas que o companheirismo nunca deixou e existir. Agradeço também a Wylliane, Cinthya, Laisa, Vanessinha, Geovana, Emmanuel Camilo, Bruna Garcia, Karla Cunha. Vocês também fazem parte nessa história que foi o IFPB. As tardes no IF nunca eram as mesmas, justamente porque vocês estavam lá para alegrar um pouco mais a

convivência. Os anos de IF foram como um grande furacão de momentos bons e ruins, mas com certeza nos bons momentos, que foram os predominantes, vocês sempre estiveram lá.

A equipe do CMV – Centro Médico Veterinário, pelas diversas oportunidades que me foram dadas de estagiar neste estabelecimento que tem o reconhecimento do povo Pessoaense na qualidade de seu atendimento. Em especial aos proprietários Dr. Eclenilson Batista, Dr. André Braga e a Dr^a Heloína Cabral, por sua confiança e respeito nesses vários períodos que compartilhei com os mesmos os corredores e adquiri conhecimento.

A equipe do Hospital Veterinário Santo Agostinho, em especial ao Dr. Marthin Raboch Lempeck, ao Dr. Vitor Marcio Ribeiro por terem me dado a honra de fazer parte da equipe e participar da casuística do setor de cardiologia do estabelecimento.

A Equipe da Clínica Veterinária Dom Pet, pela oportunidade de fazer o estágio final e de adquirir um pouco mais de conhecimento e prática profissional. Agradeço com mais afinco ao Dr. Joelson Cavalcanti, pela confiança e respeito em mim depositados durante todo o período de estágio.

Aos bons amigos que fiz na faculdade como Luan Rodrigues, Juciê, Caio Ranielle, Melissa Yoshikawa, Martinha, Angelo Aiello, Filipe Jordão, Rafael Belém, Ivo Riffel, Irácio Rolim, Cynara Veras, Isabela Ribeiro, Guilherme Porto, Elias Jesus. Vocês são alguns que tornaram a vida em Patos valer a pena. Com certeza, a minha história em Patos teria sido um grande hiato sem que vocês estivessem no meio desse caminho. Muito obrigado por tudo, desde os problemas até as boas confraternizações.

Ao “Grupo de Estudos no Bico do Urubu” (GEBU) dos quais fazem parte: André Phellipe (Vulgo Tartaruga Ninja), Arthur Gomes (Bozó), Raimundo Cirino (Vulgo Baiano ou Tiago Sá), Charles (Cabeça de Asteróide), João Rodrigues, Ermano Oliveira, Pedro Jorge (Projetin), Poney Vet (vulgo João Paulo Pires), Ruan Henrique (vulgo Malvadeza). Com certeza a ciência fluiu muito, porque vocês estavam lá. Quando um não sabia, o outro trazia o conhecimento, mas no meio de todo estudo tinha que ter 65% de “contação” de história. O GEBU nunca foi para os fracos, porque o estudo só era de véspera e nunca começava antes das 22hrs (rsrsrsrsrs). Mas não só o estudo, mas também as farras que esse grupo fez por Patos, justamente por essas memórias que nunca me esquecerei de vocês.

Ao meu professor orientador, Almir Pereira de Souza, o meu profundo agradecimento por sua dedicação e pela oportunidade que me foi dada de trabalhar com ele. Professor Almir é um homem que tenho um grande respeito dentro da faculdade, não só pelo seu conhecimento, mas pela forma como o transmite em sala de aula. Um homem não somente dotado do

conhecimento da Medicina Veterinária, mas que sabe como ninguém, mostrar para os seus alunos e orientados os caminhos nos quais devemos seguir quando saímos da academia.

Ao Professor Paulo de Melo Bastos, por ter sido além de um bom orientador na monitoria da disciplina de Química Analítica, um bom amigo que levo para a vida.

Aos que colaboraram com o projeto de conclusão: Edinete Lúcio, Arthur Carreiro, Fernanda Herique, Ana Yasha de La Salles. A todos vocês o meu profundo agradecimento. Sem vocês eu nada conseguiria. Edinete sempre foi uma grande amiga e parceira nas correrias da faculdade. Arthur além da parceria de datas anteriores, mostrou-se um grande cientista para o futuro, um cara que terá um grande crédito por sua contribuição para a ciência e para a Medicina Veterinária de Animais Silvestres. Fernanda tem além de um dom especial de ensinar, sempre se mostrou muito solícita na hora de oferecer a mão e ajudar. Com certeza uma pessoa de grande valor no qual o meu caminho se cruzou. Ana Yasha foi monitora de Anatomia e auxiliou neste projeto, ou seja, me ajudou a fazer ciência quando entrei na faculdade e quando estou saindo. Sempre muito dedicada, respeitosa e serena no jeito de agir. Outra grande profissional que sairá do programa de pós-graduação da nossa universidade.

Aos residentes que muito me ensinaram: Sávio Martins, Aline Sousa, Raquel Ximenes, Roana Cecília, Angélica Oliveira, Carolina Barbosa, Fabio Tatian, Iara Macedo. Os estágios na clínica de pequenos animais foram os um momento de grande aprendizado da maneira como lidar com o paciente animal e com o seu proprietário. Os conhecimentos que recebi de vocês e os desafios propostos levarei para a vida. Se um bom profissional eu for, é porque tive homens e mulheres de valor para me ensinar os bons caminhos aos quais devo seguir, na hora de atuar.

Aos professores da graduação estendo um grande abraço e um aperto de mãos de agradecimento. Sem nenhum de vocês, eu nada seria. Espero dar orgulho com a minha atuação profissional, sempre agindo de maneira ética e com anseio de auxiliar a sociedade que muito desprende para que eu pudesse me formar Médico Veterinário. Isso só foi possível, porque tive bons professores.

A todos os bons funcionários da Universidade Federal de Campina Grande e do Hospital Veterinário, já que sem o empenho de cada um de vocês, esta universidade seria um grande terreno vazio e sem vida.

Aos Professores do ensino fundamental e médio: Josmar Pontes (Geografia), Carlos Alberto “Beto” (Biologia), Tio Tales (Matemática), Hilton Gomes (História), Fernando Viana (Matemática), Fátima Correia (Química), Luiza Marilac (Biologia), Sileide (coordenadora pedagógica), Marisa e Rosário (Alfabetizadoras), Professor Raul (Vulgo Raulfanista – Geografia), Marcia (Geografia), Wellington Caetano (Física); por terem sido grandes homens

e mulheres, que me orientaram nos conhecimentos propedêuticos demonstrando no dia-dia o valor da fibra moral, caráter e empenho profissional.

Colégio Externato Santa Dorotéia, a Congregação das Irmãs de Santa Dorotéia do Brasil, a todos os seus colaboradores e freiras; o seu empenho por uma educação digna, com fidelidade a Igreja Católica, é a prova de que formar cidadãos para além das salas de aula, provas e carteiras, sempre foi o objetivo e lema da madre fundadora, Santa Paula Frassinetti.

Aos companheiros e amigos da Crisma da Paróquia Nossa Senhora Aparecida, o seu companheirismo em compreender as minhas ausências, de reconhecer o esforço despendido e de dar crédito nesse serviço de evangelização, sempre foram uma motivação maior para continuar. Estendo a todos e todas os quais tive contato durante a minha formação e no período de catequista, no qual obtive um considerável crescimento espiritual, nos quais destaco: Dudu, Thommas, Paulo César, Aninha, Poly, Diogo, Mayara, Mayana, Renato, Isabelle, Octávio, Nayara, Guga, Adryene, João Pedro e Marcílio.

Aos amigos do EJC de Aparecida, os quais foram responsáveis pelo meu retorno e Igreja católica. Com certeza não poderia faltar agradecimento a todos vocês, em especial por Raphael e Renatinha, meus pais de círculo; Dani e Thiago, meus pais de carro. Sua fidelidade, exemplo e empenho foram primordiais nesse retorno. Também não deixaria de prestigiar os meus companheiros da família círculos, os quais no decorrer deste ano de 2017 formamos um bom laço de amizade. As minhas memórias serão sempre as melhores com vocês; Thommas, Octávio, Deton, Gabriel, Henrique, Junior Arthurzinho, Mariana, Cecília, Brunna (Minion), Jessica, Larissa, Renathinha e Nicole.

Agradeço profundamente!

“Na vida, nós devemos ter raízes e não âncoras. Raiz alimenta, âncora imobiliza. Quem tem âncoras vive apenas a nostalgia e não a saudade. Nostalgia é uma lembrança que dói, saudade é uma lembrança que alegra”

“Gente grande de verdade sabe que é pequeno e, por isso, cresce. Gente muito pequena acha que já é grande e o único modo de ela crescer é rebaixando os outros.”

Mario Sergio Cortella

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE FIGURAS	11
RESUMO	12
ABSTRACT	13
1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 Generalidades Sobre a Cutia.....	15
2.2 Contenção Farmacológica em Animais Silvestres.....	17
2.3 Cetamina S.....	19
2.4 Midazolam	21
3 MATERIAL E MÉTODOS	23
3.1 Animais	23
3.2 Protocolo Experimental	24
3.2.1 Parâmetros Fisiológicas	25
3.2.3 Parâmetros Anestésicos	26
3.3 Momentos de Avaliação	27
3.2.2 Eletrocardiograma.....	27
3.4 Análise Estatística.....	27
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	28
5 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS	35

LISTA DE TABELAS

	Pág.
TABELA 1 - Parâmetros eletrocardiográficos da cutia (<i>Dasyprocta prymnolopha</i>) fêmea, não anestesiada, ($p > 0,05$) na derivação DII, relatados por Diniz et al., (2011).....	16
TABELA 2 - Mediana e intervalo interquartilico das variáveis fisiológicas FR, PAS, TC; média e desvio padrão das variáveis fisiológicas FC, SpO ₂ de cutias (<i>Dasyprocta prymnolopha</i>) anestesiadas com Cetamina S (15 mg/kg) e Midazolam (0,5 mg/kg) em diferentes momentos.....	28
TABELA 3 - Média e desvio padrão das variáveis eletrocardiográficas amplitude de onda P (Pmv) e complexo QRS; mediana e intervalo interquartilico das variáveis eletrocardiográficas duração de onda P (Ps), intervalo P-R, amplitude de onda R (Rmv) e intervalo Q-T, de Cutias (<i>Dasyprocta prymnolopha</i>) anestesiadas com Cetamina S (15mg/kg) e Midazolam (0,5 mg/kg) em diferentes momentos.....	30
TABELA 4 - Média e desvio Padrão dos parâmetros anestésicos de cutias (<i>Dasyprocta prymnolopha</i>) nas quais foram administradas a associação de Cetamina S e Midazolam.....	32

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
FIGURA 1 - Cutias em cativeiro.....	15
FIGURA 2 - Estrutura molecular dos enantiômeros (R) e (S) da Cetamina.....	19
FIGURA 3 - Estrutura molecular do Midazolam.....	22
FIGURA 4 - Recinto em que foram mantidas as cutias (<i>Dasyprocta prymnolopha</i>) utilizadas no presente estudo.....	24
FIGURA 5 - Avaliação dos parâmetros fisiológicos e eletrocardiográficos em cutia (<i>Dasyprocta prymnolopha</i>).....	24
FIGURA 6 - Mensuração da pressão arterial sistólica em cutia (<i>Dasyprocta prymnolopha</i>).....	25
FIGURA 7 - Mediana e desvio interquartilico da variável eletrocardiográfica onda R (mV) em Cutia (<i>Dasyprocta prymnolopha</i>).....	31

RESUMO

LEANDRO, CHIARELLI ALVES. Anestesia de Cutias (*Dasyprocta prymnolopha*) Cetamina S e Midazolam.

Patos, UFCG. 2017. 37p. (Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina Veterinária).

Objetivou-se verificar a aplicabilidade da associação de Cetamina S e Midazolam para contenção farmacológica de cutias (*Dasyprocta prymnolopha*) e os efeitos deste procedimento sobre os parâmetros fisiológicos e sobre o eletrocardiograma destes animais. Este estudo foi realizado em condições semelhantes ao que pode ser encontrado em cativeiros de animais selvagens ou em zoológicos. O mesmo também utilizou de monitoramento prévio, o que permitiu comparar os valores basais deste com outros estudos para a mesma espécie, e com o monitoramento contínuo dos animais, afim de promover uma maior segurança no procedimento, bem como a observação das variações de maneira imediata e com precisão. Para o estudo foram utilizadas nove cutias fêmeas, adultas, híidas, com peso variando entre 1,5 kg e 2 kg, provenientes do Núcleo de Produção e Pesquisa de Animais Silvestres (NEPAS) da Universidade Federal do Piauí, *Campus* de Teresina-PI. Os animais foram mantidos em um ambiente adaptado com 24 m² de área coberta, luminosidade e ventilação natural, piso misto em cimento (16 m²) e areia (8 m²) e com enriquecimento ambiental de tocas de alvenaria, plantas. A alimentação disponível aos animais tinha como base ração extrusada e água disponível *ad libitum*. Todos os parâmetros fisiológicos e eletrocardiográficos, foram avaliados e registrados antes da aplicação dos fármacos, sendo este considerado como o momento basal (M0). Primeiramente, foram avaliadas a frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura corporal (TC), saturação de oxiemoglobina (SpO₂), pressão arterial sistólica (PAS) e os traçados eletrocardiográficos. Logo após, administrava-se a associação de Cetamina S e Midazolam, na mesma seringa, por via intramuscular, nas doses de 15 mg/kg e 0,5 mg/kg respectivamente. Avaliações sucessivas ocorreram a cada 10 minutos, durante um período de 40 minutos (M10, M20, M30, M40). Com relação à anestesia, foram observados o período de latência, que foi compreendido como o intervalo de tempo entre o final da administração dos fármacos e a perda dos reflexos; período hábil anestésico, que foi o período compreendido entre o final do período de latência até o levantamento espontâneo da cabeça; e o período de recuperação anestésica, que foi considerado como o período entre o final do período hábil anestésico e o início da deambulação espontânea. Os resultados demonstraram que a associação causou alterações pouco significativas dos parâmetros fisiológicos, com exceção da FR que desenvolveu uma redução considerável, com conseqüente redução da SpO₂, compensada no decorrer do estudo. Com relação aos parâmetros da eletrocardiografia, houve alteração significativa na duração do intervalo P-R quando comparado o M0 e M40. Não foi encontrado nenhuma alteração significativa na morfologia dos traçados eletrocardiográficos obtidos durante o experimento. A avaliação da anestesia indicou que os animais tiveram um período de latência médio de dois minutos, período hábil anestésico médio de 81 minutos, e período de recuperação total médio de 111 minutos. Concluiu-se que a associação de Cetamina S (15mg/kg) e Midazolam (0,5mg/kg) promoveu uma anestesia de duração considerável e que alterou minimamente os parâmetros fisiológicos avaliados, podendo ser indicada para contenção farmacológica na realização de procedimentos não invasivos e de curta duração.

Palavras Chave: Anestesia, Contenção Farmacológica, Eletrocardiograma, Roedor, Silvestre.

ABSTRACT

LEANDRO, CHIARELLI ALVES. Black-humped Agoutis Anesthesia (*Dasyprocta prymnolopha*) Cetamina S e Midazolam.

Patos, UFCG. 2017. 37p. (Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina Veterinária).

The objective was to verify the application of Ketamine S and Midazolam association in order to pharmacologically contain black-humped Agoutis (*Dasyprocta prymnolopha*) and the effects of this procedure over the physiological parameters, and over the electrocardiogram of those animals. This study was performed in similar conditions to those found in captivity of wild animals or in zoos. It utilized previous monitoring, which allowed to compare the base values of this study with others conducted on the same species, and with continuous monitoring of the animals, aiming to grant a better amount of safety to the procedure, as well as the observation of variables in an immediate and accurately manner. For the study nine black-humped Agoutis, adult, healthy, with variable weight of 1.5 kg to 2 kg were utilized provided from the Wild Animals Production and Research Center (NEPAS) of the Federal University of Piauí, Teresina-PI Campus. The animals were kept in an adapted environment of 24m² of covered area, light and natural ventilation, mixed floor of cement (16 m²) and sand (8 m²) and with environmental enrichment of masonry lairs and plants. The food available to the animals was extruded ration and *ad libitum* water. All physiological and electrocardiographic parameters were assessed and recorded before the drug application, being this considered the basal moment (M0). At first were assessed the cardiac frequency (FC), respiratory frequency (FR), body temperature (TC), oxyhemoglobin saturation (SpO₂), systolic blood pressure (PAS) and the electrocardiographic tracings. Soon after the association of Ketamin S and Midazolam, in the same syringe, was administered by intramuscular route at the dosages of 15 mg/kg and 0.5 mg/kg, respectively. Successive evaluations occurred every 10 minutes over a period of 40 minutes (M10, M20, M30, M40). Regarding anesthesia, were observed: the latency period, which was understood as the time interval between the end of the drug administration and loss of reflexes; the available anesthetic period, the time between the final latency period until the spontaneous lifting of the head; and the anesthetic recovering period, which was considered as the final interval between the final available anesthetic period and the beginning of spontaneous ambulation. The results showed that the association caused little to no significant alterations to the physiological parameters, except the FR which was considerably reduced, as the consequent SpO₂ reduction, compensated throughout the study. Regarding electrocardiographic parameters, there was significant alteration on the duration of the interval P-R when compared to M0 and M40. No significant alteration was found on the morphology of the electrocardiographic tracings obtained during the experiment. The anesthesia assessment showed that the animals had an average latency period of two minutes, average available anesthetic period of 81 minutes, and average total recovering time of 111 minutes. It was concluded that the protocol showed itself as efficient, in a manner that provided an anesthesia of good duration and minimally altered the evaluated physiological parameters.

Key words: Anesthesia, Pharmacological Containment, Electrocardiogram, Wild Rodent.

1 INTRODUÇÃO

As cutias são roedores que estão presentes em diversos biomas do território nacional, desde florestas pluviais até a caatinga. Inevitavelmente, à medida em que a população humana adentra ao território, há o contato com estes e outros animais da nossa fauna silvestre. Para entender a interação deste animal com o seu ecossistema e qual o impacto da degradação desta espécie para o meio ambiente, se faz necessário o desenvolvimento de diversas pesquisas e captura dos animais.

Tanto na natureza, como em cativeiro, a manipulação deste animal é dificultada pelo fato de serem animais bem ágeis. Por serem presas com poucos mecanismos de defesa, as cutias permanecem sempre em estado de alerta, porém sem apresentar agressividade, podendo rapidamente fugir de seus predadores se escondendo, correndo ou saltando. Na Medicina Veterinária de animais silvestres, é bastante comum o uso de redes, puçá e até mesmo o emprego de dardos tranquilizantes para que os animais que estão sendo estudados sejam capturados. O principal objetivo para o emprego da contenção farmacológica nestes animais, é a diminuição do estresse da captura, que pode resultar em acidentes que comprometem a vida, a integridade física e o retorno seguro do animal ao seu *habitat*.

Dentre os fármacos empregados para a contenção farmacológica de animais silvestres, destacam-se os anestésicos dissociativos, como a Cetamina e a Tiletamina, porém a sua utilização isolada não é recomendada. Geralmente, o uso associado de um anestésico dissociativo com um benzodiazepínico promove anestesia com efeito hipnótico e sedativo potencializados, bom relaxamento muscular, prevenindo convulsões e catalepsia, com estímulos cardiovasculares reduzidos e recuperação anestésica com agitação reduzida.

O presente estudo teve como objetivo verificar a aplicabilidade da Cetamina S e do Midazolam, no protocolo de contenção farmacológica para cutias (*Dasyprocta prymnolopha*), e observar as possíveis interferências nos parâmetros cardiorrespiratórios, eletrocardiográficos, bem como a avaliação da anestesia dos animais submetidos a esta associação. As condições nos quais este estudo foi realizado, com monitoramento prévio, possibilitou a comparação com a referência fisiológica publicada por Diniz et al. (2013), mensurar as alterações causadas por este protocolo e comparar com os efeitos publicados por Diniz et al. (2017) para a aplicação de Cetamina racêmica associada com o Midazolam em animais da mesma espécie deste estudo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Generalidades Sobre a Cutia

A cutia (*Dasyprocta prymnolopha*) (Figura 1) é uma espécie de roedor de pequeno porte da família *Dasyproctidae*, que habita boa parte da porção continental da América do Sul. São pequenos mamíferos que medem entre 49 e 64 centímetros. São roedores frugívoros, escavadores, que fazem reservas de sementes em vários locais, para subsistência futura em períodos de escassez de alimentos (COSTA et al., 2013; HOSKEN, 2001).

Diniz et al. (2013) e Santos (2005) ressaltaram que, a cutia (*Dasyprocta* sp.) é uma espécie importante para criação em cativeiro, devido ao interesse da sua exploração zootécnica e de seu uso como modelo biológico, dando assim importância ao aprofundamento no seu estudo e a promoção da preservação da mesma.

Figura 1 – Cutias (*Dasyprocta prymnolopha*) em cativeiro.



Fonte: Setor de Anatomia Animal/UFCG (2016).

Assim como os demais mamíferos terrestres, as cutias alimentam-se de folhas, raízes, flores, fungos, sementes, brotos e especialmente de frutos caídos; são prontamente atraídas pelo ruído de queda, o que faz com que busquem o alimento no solo; Tem como *habitat* florestas pluviais, florestas semidecíduas, cerrados e caatinga, geralmente com a distribuição associada a cursos de água (LANGE; SCHIMIDT, 2006; WOODS; KILPATRICK, 2005).

Este roedor pesa entre 1,5 kg a 2,8 kg, seu corpo é esguio, sua cabeça levemente alongada, e suas orelhas relativamente pequenas. Apresenta quatro dentes incisivos longos e curvos, sua cauda é curta (aproximadamente 1,5 cm de comprimento) e desprovida de pêlos. Os membros torácicos são bem menores do que os pélvicos e exibem quatro dedos funcionais,

utilizados para levar o alimento à boca. As longas extremidades dos membros pélvicos são constituídas por três dedos desenvolvidos, os quais, juntamente com suas respectivas unhas cortantes, equivalem a pequenos cascos, tornando as cutias boas saltadoras (SANTOS, 2005).

Os pêlos são ásperos, duros e compridos e sua coloração é variável entre as espécies que existem no Brasil. O sistema de comunicação entre as cutias é realizado, principalmente pelo olfato e pela audição. A comunicação olfativa é feita através de odores deixados por secreções provenientes de glândulas presentes no ânus e pela urina. Tais odores funcionam como delimitadores territoriais, para localizarem o alimento anteriormente escondido, e na identificação de membros do mesmo grupo (SANTOS, 2005).

O período de gestação destes roedores oscila em torno de 104 dias, com ciclo estral de 30 dias. A quantidade de filhotes por parto varia entre um e três, e a maioria das fêmeas tem em média dois filhotes por parto, os quais possuem o corpo totalmente coberto de pêlos, os olhos abertos e se locomovem com facilidade (SANTOS, 2005).

A cutia tem o hábito de bater com as extremidades dos membros pélvicos no chão, e isso funciona como um alarme contra predadores ou membros de outros grupos. A relação entre macho e fêmea em uma população, deve ser de 1:6, mas pode variar (SANTOS, 2005).

Diniz et. al (2011) realizaram um estudo que visava relatar os valores basais (Tabela 1) para os parâmetros eletrocardiográficos de cutias (*Dasyprocta prymnolopha*) em cativeiro.

Tabela 1. Parâmetros eletrocardiográficos da cutia (*Dasyprocta prymnolopha*) fêmea, não anestesiada ($p > 0,05$), na derivação DII, relatados por Diniz et al., (2011).

Parâmetro	Média
Frequência Cardíaca (bpm)	181,56 ± 30,7
P (mV)	0,104 ± 0,04
P (ms)	0,038 ± 0,0099
P-R (ms)	0,075 ± 0,0162
Q-T (ms)	0,183 ± 0,0229
R (mV)	0,34 ± 0,20
QRS (ms)	0,056 ± 0,0089

(ms) milissegundos; (mV) milivolts.

Os resultados mostraram que a morfologia, os valores referenciais dos traçados eletrocardiográficos e os valores basais da frequência cardíaca desta espécie, são relativamente semelhantes aos citados por Goodwin (2002) para animais de companhia de mesmo porte e não

sedados. O estudo considerou a adaptabilidade da espécie ao cativeiro, já que não haviam estudos sobre os padrões de eletrocardiografia em cutias de vida livre e sem restrição química.

2.2 Contenção Farmacológica em Animais Silvestres

Animais silvestres, geralmente, tendem a desenvolver comportamento mais agressivo ou de maior alerta na presença de seres humanos, por associarem esta, à perseguição de predadores. A contenção física, medo constante e angústia podem comprometer a homeostase e são fatores desencadeadores de estresse. O estresse é a resposta corporal generalizada e não específica a qualquer fator ou ameaça ao organismo em manter a homeostase. Com isso a dor e o estresse estão relacionados com problemas na captura de animais, já que os meios utilizados podem ser mecânicos (Ex. puçá), tendo como consequência a ativação dos mecanismos de fuga-luta do sistema nervoso autônomo (ARNEMO; CAULKETT, 2007).

A captura de animais silvestres associada ao estresse, geralmente, promove o aumento da atividade orgânica com a ativação dos mecanismos de fuga e luta, ficando bem evidente o aumento intensidade da atividade muscular, o que pode resultar em acúmulo de ácido láctico, aumento da temperatura corporal e acidose metabólica. A descompensação contínua causada pelo estresse, é um importante fator de desencadeamento de disfunções neurológicas, disfunções miocárdicas, insuficiência de múltiplos órgãos, miopatia de captura, sendo estes alguns dos fatores que podem levar à mortalidade aguda (ARNEMO; CAULKETT, 2007; PATERSON, 2007).

O uso de fármacos injetáveis na contenção de animais silvestres é corriqueiro e necessário em muitos procedimentos cirúrgicos, coleta de materiais e frequentemente este é o único meio para a captura, transporte e tratamento dos animais (SPOLTI et al., 2013; SOUZA et al., 2002). Contudo os fármacos para uso em animais silvestres podem apresentar efeitos adversos incomuns, quando comparados com as espécies domésticas, e as suas respectivas doses usuais podem apresentar efeitos completamente inesperados (DINIZ, 1996).

A contenção farmacológica em animais silvestres é uma ferramenta que empregada no combate do estresse da captura, na prevenção de acidentes que possam ocasionar algum tipo de lesão ou dor crônica que comprometam a vida do animal, seja em cativeiro ou em vida livre, ou até mesmo quando se pensa nos colaboradores que manipulam os animais, sendo estes os principais fatores que fazem a contenção farmacológica ser um componente importante para a realização de pesquisas. Estes fármacos possuem a vantagem de seu baixo custo relativo, poluição ambiental reduzida, facilidade de administração do mesmo e ainda permitem que os

procedimentos sejam efetuados com maior nível segurança (DEMARCO; PASCOE, 2008; SPOLTI et al., 2013; SOUZA et al., 2002).

Pachaly et al. (2014) ressaltaram que, para a escolha do método de contenção farmacológica, deve priorizar-se a praticidade na administração dos fármacos. Fármacos que possam ser injetados por via intramuscular devem ser priorizados no uso à campo, já que estes não necessitam do transporte de equipamentos para a administração, como é o caso dos anestésicos voláteis.

O uso da contenção farmacológica com anestesia dissociativa em roedores apresenta alguns estudos, como o de Schosler e Schosler (1992) com o uso de Tiletamina e Zolazepam em ratos (*Rattus norvegicus albinus*) e Stein et al. (2009) em tuco-tucos (*Ctenomys lami*) com a mesma associação anterior, em que ambos tiveram resultados bem satisfatórios para contenções que visassem procedimentos simples e que não fossem cruentos ou invasivos.

Parchen et al. (2008) utilizaram com sucesso a associação de Xilazina, Cetamina e Diazepam em vasectomia de cutias amarelas (*Dasyprocta azarae*), obtendo resultados bastante satisfatórios e com pouca alteração dos parâmetros fisiológicos.

Chagas et al. (2009) compararam o método de extrapolação alométrica e o método convencional para identificar qual o método mais adequado para calcular a dose da associação de Cetamina S e Midazolam em bugios-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*). Ambos os métodos geraram anestésias seguras e viáveis, contudo o estudo demonstrou que a extrapolação alométrica era o método mais adequado, uma vez que calculara a dose necessária com maior precisão, produzindo uma anestesia com melhor grau de sedação e relaxamento muscular, com alterações fisiológicas semelhantes aos do método convencional e com diferenças insignificantes.

Galhardo (2007) testou o uso isolado da Cetamina S e comparou os seus efeitos com os da associação de Cetamina S e Midazolam em cães, por via endovenosa. Esta tese mostrou que o uso associado destes fármacos ampliava o período hábil anestésico; diminuía o índice de efeitos adversos psicomiméticos causados pela Cetamina S; promoveu uma recuperação anestésica com menos agitação; e mantinha as funções fisiológicas mais estáveis, já que induziam a uma menor elevação da frequência cardíaca, com frequência respiratória e temperatura corporal estáveis e sem diferença estatística significativa.

Em um estudo de Diniz et al. (2017), foi efetuado a contenção farmacológica de Cutias (*Dasyprocta prymnolopha*) da mesma espécie deste estudo, com Cetamina racêmica e Midazolam. Os pesquisadores constataram que os valores encontrados para a frequência cardíaca foram semelhantes aos relatados para lobos, cães e gatos, e inferiores aos encontrados

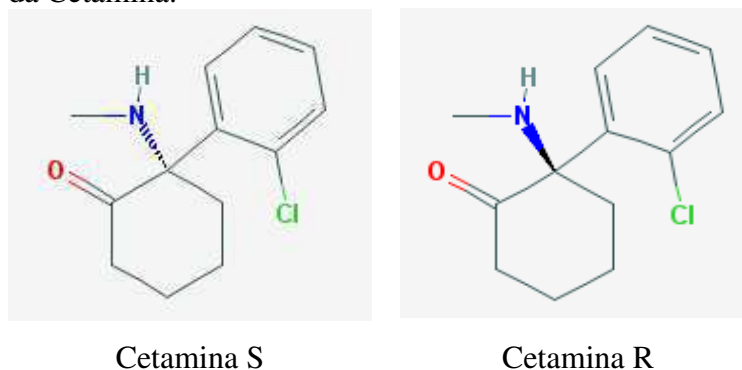
para ratos e furões. A morfologia, bem como, os valores basais da eletrocardiografia, foram semelhantes aos relatados por Diniz et al. (2013) para Cutias da mesma espécie e sem contenção farmacológica, como também semelhantes aos valores relatados por Goodwin (2002) para cães domésticos. De maneira geral, os resultados foram muito satisfatórios e o protocolo foi bem tolerado pelos animais do experimento, não ocorrendo nenhum episódio de arritmia durante o monitoramento dos animais.

2.3 Cetamina S

A Cetamina é um congênera da fenciclidina, sendo quimicamente designado como Cloridrato de 2-(O-Clorofenil)-2-(Metilamino)-Ciclohexanona. Ela possui uma boa penetrabilidade com relação às barreiras orgânicas, apresentando boa biodisponibilidade plasmática. A Cetamina é geralmente distribuída em uma forma racêmica diluída em Cloreto de Benzetônio e ao Clorbutanol, ou como Cetamina S (BRANSON, 2013; IUPAC, 2014; LUFT; MENDES, 2005; REMIÃO et al, 2009; VALADÃO, 2014).

A Cetamina racêmica é uma molécula que possui duas formas enantioméricas - (R) e (S) - (Figura 2) que são semelhantes entre si, mas que apresentam perfis diferentes na sua atividade biológica, principalmente, no efeito anestésico e na ocorrência de efeitos do foro psíquico após reversão da anestesia. Liu et al. 2006 demonstraram que administrando doses equimolares de Cetamina S e Cetamina racêmica em ratos, o isômero (S) desenvolveu efeito anestésico cerca de 1,4 vezes mais potentes que a mistura racêmica. Já Almeida et al (2008) e Oliveira et al. (2004) afirmaram que a Cetamina S tem efeito analgésico cerca de duas a quatro vezes mais intenso que a forma racêmica, além de reiterar que esta forma provoca menos reações desagradáveis na recuperação anestésica. Por ter também uma potência maior, promove também, a redução da dose anestésica.

Figura 2 - Estrutura molecular dos enantiômeros (R) e (S) da Cetamina.



Fonte: PubChem Compound DataBase (2017).

A Cetamina é um antagonista não competitivo do receptor Glutamatérgico do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), o que significa que esta molécula bloqueia o canal do receptor, e que mesmo após o receptor ser ativado pelo Glutamato, não há o influxo de íons sódio para a célula. Além dos receptores NMDA, a Cetamina e seus metabólitos podem realizar o bloqueio, em menor grau, dos receptores Dopaminérgicos, Serotoninérgicos, Colinérgicos, Opióides e Canais de Sódio (OLIVEIRA et al., 2004).

A Cetamina tem ação simpatomimética, causando estimulação indireta dos centros adrenérgicos do sistema nervoso autônomo. O fármaco eleva a pressão arterial pulmonar, pressão aórtica média, pressão venosa central, frequência e débito cardíaco. A administração da Cetamina causa elevação do consumo de oxigênio pelo miocárdio, o que pode gerar prolongamento dos intervalos PR e QT nos traçados de eletrocardiograma (BRANSON, 2013; SOUZA et al., 2002; THIESEN, 2010).

A Cetamina S, também conhecida como dextrocetamina, tem uma afinidade 3 a 4 vezes superior à Cetamina (R) para o sítio de ligação ao receptor NMDA. A administração dos enântiômeros (S) e (R) puros tem efeitos opostos ao nível do metabolismo cerebral e também no que diz respeito às manifestações psicopatológicas. O enântiômero (S) induz um estado de relaxamento e uma diminuição ligeira no metabolismo cerebral da glicose, efeitos contrários aos do enântiômero (R) que aumenta o metabolismo da glicose no córtex e induz sintomas semelhantes aos da esquizofrenia, como fragmentação da personalidade e alucinações. O principal subproduto da Cetamina S, a Norcetamina, possui cerca de um terço a um quinto da potência da droga na forma racêmica, podendo se relacionar com os efeitos mais prolongados deste isômero. Portanto compreende-se que, a toxicidade do composto é influenciada por parâmetros químicos, uma vez que diferentes disposições de moléculas condicionam diferentes interações com o receptor para a droga e, conseqüentemente, efeitos diferenciados no organismo (LUFT; MENDES, 2005; REMIÃO et al, 2009; VALADÃO, 2014).

A Cetamina possui uma ampla margem de segurança, permitindo a aplicação do fármaco sem o conhecimento exato do peso do animal, o que por sua vez, permite o uso de dardos de aplicação. A dose recomendada por Pachaly et al. (2014) de Cetamina para imobilização de roedores neotropicais varia de 5mg/kg a 120 mg/kg. Branson (2013) recomenda uma dose que varia de 63mg/kg a 83 mg/kg para Cutias. Contudo, os fármacos para uso em animais silvestres podem apresentar efeitos adversos e doses extrapoladas com relação às espécies domésticas, podendo apresentar efeitos completamente inesperados (BRANSON, 2013; PACHALY et al., 2014).

No que concerne ao uso, nem a forma racêmica e nem a forma de Cetamina S devem ser usadas isoladamente, mas em conjunto com um tranquilizante ou sedativo, de modo a reduzir seus efeitos hipertônicos. Contudo, a ligeira depressão respiratória causada pela Cetamina, pode ser aumentada pela associação com outros fármacos como benzodiazepínicos, agonistas- α_2 , opióides e fenotiazínicos. Porém estas associações diminuem a dose da Cetamina (ARNEMO; CAULKETT; 2007; HORTA, 2012).

2.4 Midazolam

Os benzodiazepínicos são fármacos que exibem efeito ansiolítico, tranquilizante, miorrelaxante e hipnótico, com grande emprego na anestesiologia. Estes efeitos derivam da depressão dos níveis subcorticais do sistema nervoso central (límbico, talâmico e hipotalâmico). Os principais fármacos utilizados são o Diazepam, Zolazepam e o Midazolam, tanto na medicação pré-anestésica como na indução da anestesia (CORTOPASSI; FANTONI, 2014; HORTA, 2012).

Os benzodiazepínicos causam amnésia e esta característica pode ser útil quando há a necessidade de múltiplas capturas do mesmo animal. Além de ter ampla margem de segurança, o anestesista ainda pode contar com o Flumazenil ou com Sarmazenil, como antagonistas específicos, uma vez que estes possuem uma afinidade elevada pelos receptores benzodiazepínicos. Estes fármacos auxiliam na reversibilidade da imobilização química de forma rápida, suave e eficaz em caso de complicações anestésicas (GROSS, 2013; HORTA, 2012).

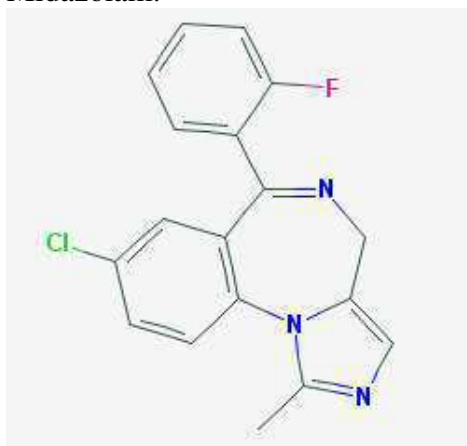
O Midazolam (Figura 3) é um fármaco hipnótico-sedativo de curta ação com propriedades ansiolíticas e amnésicas. A nomenclatura IUPAC é a 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiazepina (PUBCHEM COMPOUD DATABASE, 2017).

O Midazolam exerce o seu efeito ligando-se ao receptor de benzodiazepina no complexo ionóforo do cloreto do receptor GABA, no sistema nervoso central. Isso resulta em um aumento na abertura de canais de cloreto, com consequente hiperpolarização das membranas do sistema nervoso e culminando em uma potencialização do efeito inibitório do neurotransmissor GABA. (PUBCHEM COMPOUD DATABASE, 2017).

Este fármaco é um composto majoritariamente hidrossolúvel, mas possui também uma boa capacidade lipofílica, o que se traduz em uma ação mais rápida, com potência farmacológica entre três a quatro vezes maior que o Diazepam. A formulação injetável alcoólica do Diazepam, além de reduzir a absorção na administração intramuscular, gera precipitação quando misturada com a maioria das drogas anestésicas. Estas características fazem com que o

Midazolam seja o benzodiazepínico de eleição para aplicações intramusculares, uma vez que é um fármaco que pode ser diluído em diversos solventes, tendo boa absorção e que causa pouca irritação neste tecido (GROSS, 2013; HORTA, 2012).

Figura 3 - Estrutura molecular do Midazolam.



Fonte: PubChem Compoud Database (2017).

O mesmo também detém uma boa penetrabilidade na barreira hematoencefálica. Liga-se preferencialmente às proteínas plasmáticas (cerca de 97%). É amplamente eliminado pela via renal. Seu período de latência é de aproximadamente 90 segundos na via endovenosa. O Midazolam pode ser associado com a Morfina, Meperidina, Escopolamina, Atropina, Glicopirrolato, Fentanil e Cetamina (CORTOPASSI; FANTONI, 2014; GALHARDO, 2007; GROSS, 2013).

A meia vida do Midazolam varia entre uma a duas horas. Mesmo não sendo um fármaco promotor de ação periférica importante, o Midazolam ocasiona uma ligeira redução da pressão arterial, decorrente da diminuição da resistência vascular periférica, com os demais parâmetros cardiovasculares sendo preservados (CORTOPASSI; FANTONI, 2014; GALHARDO, 2007; GROSS, 2013).

A associação de Midazolam com Cetamina é utilizada em carnívoros, permitindo imobilizações confiáveis e eficazes, com ampla margem de segurança e poucos efeitos secundários (HORTA, 2012). Esta associação visa potencializar os efeitos hipnóticos e sedativos da segunda droga, bem como de promover o relaxamento muscular, reduzir a incidência de convulsões e catalepsia. O efeito ansiolítico do Midazolam resulta em uma diminuição dos estímulos cardiovasculares e promove uma recuperação anestésica com agitação reduzida (GROSS, 2013).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado de maneira e em condições semelhantes aos trabalhos realizados em zoológicos ou criadouros de animais selvagens, com isto, a importância do registro das variáveis antes da aplicação da anestesia, visando monitorar o estado do animal previamente e comparar com o resultado obtido após a administração do protocolo, e em consequência disso, monitorando o animal durante todo o transcurso anestésico, o que promoveu uma maior segurança nos procedimentos realizados.

3.1 Animais

O presente trabalho fora previamente submetido às avaliações do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), *Campus* de Patos-PB, sendo aprovado sob o protocolo número: 037.2017; sendo também submetido à avaliação do Sistema de Autorização e Informação da Biodiversidade (SISBIO), sendo aprovado sob o protocolo número: 56878. Todos os procedimentos foram efetuados de acordo com os preceitos éticos estabelecidos para os animais de experimentação.

Para o estudo foram utilizadas nove cutias fêmeas, adultas, híidas, com peso variando de 1,5 kg a 2 kg e provenientes do Núcleo de Produção e Pesquisa de Animais Silvestres (NEPAS) da Universidade Federal do Piauí, *Campus* de Teresina-PI.

Os animais foram mantidos em um ambiente adaptado (Figura 4) com 24 m² de área coberta, luminosidade e ventilação natural, piso misto em cimento (16 m²) e areia (8 m²) e com enriquecimento ambiental de tocas de alvenaria, plantas e alimentação à base de ração extrusada (13% de umidade, 14% de proteína bruta, 15% fibra em detergente ácido, 0,6% de fósforo, 15% de matéria fibrosa, 17% de matéria mineral, 4% de extrato etéreo, 2% de cálcio) e com água disponível *ad libitum*.

Figura 4 – Ambiente adaptado para cutias (*Dasyprocta prymnolopha*).



Fonte: Setor de Anatomia Animal/UFCG (2016).

3.2 Protocolo Experimental

Todos os animais foram mantidos em jejum alimentar sólido por doze horas, e jejum hídrico de seis horas antes da aplicação dos fármacos. No momento do estudo, as cutias foram capturadas do cativeiro com puçá e trazidas em gaiolas de transporte para o ambiente da realização do experimento.

Inicialmente, as cutias foram contidas fisicamente, e pesadas em uma balança calibrada. Logo após, foram mantidas em decúbito lateral direito (Figura 5; Figura 6), sobre a superfície de uma mesa isolada com material emborrachado, em uma sala com baixa luminosidade, com temperatura de 28°C, e com menor incidência de ruídos possível.

Figura 5 – Avaliação dos parâmetros fisiológicos e eletrocardiográficos em cutia (*Dasyprocta prymnolopha*).



Fonte: Laboratório de Anatomia Animal/UFCG (2016).

Figura 6 – Mensuração da pressão arterial sistólica em cutia (*Dasyprocta prymnolopha*).



Fonte: Laboratório de Anatomia Animal/UFMG (2016).

Após a avaliação inicial dos parâmetros fisiológicos e do eletrocardiograma dos animais, era aplicada a associação dos fármacos Cetamina S (15mg/kg) e Midazolam (0,5mg/kg) na mesma seringa, por via intramuscular. A escolha desta associação se justifica na disponibilidade dos fármacos no mercado e a segurança do emprego da técnica, quando observada a amplitude das doses efetivas recomendadas por Branson, (2013) e Pachaly et al. (2014).

3.2.1 Parâmetros Fisiológicas

- Frequência cardíaca (FC)

A frequência cardíaca foi obtida com o uso de um eletrocardiógrafo computadorizado (Delta-Life - modelo ECG USB DL-660 com 12 derivações), sendo calculada a partir do intervalo R-R, considerando-se a unidade bat/min.; Os eletrodos para o registro do traçado eletrocardiográfico, foram posicionados seguindo o padrão indicado para pequenos mamíferos domésticos, citado por Tylley (1992).

- Frequência respiratória (FR)

Esta variável foi obtida pela contagem dos movimentos da parede torácica em um minuto. Considerando-se a unidade mov/min.

- Temperatura corporal (TC)

Esta variável foi determinada em graus Celsius (°C) utilizando-se um termômetro clínico digital inserido na via retal de cada animal.

- Saturação da oxihemoglobina (SpO₂)

O registro desta variável foi realizado por um monitor multiparamétrico (Instramed - INMAX Color), mediante o posicionamento do sensor do oxímetro de pulso nos dígitos do membro torácico. Tal parâmetro foi registrado em porcentagem de saturação (%).

- Pressão arterial sistólica (PAS)

A pressão arterial sistólica foi monitorada utilizando um doppler vascular veterinário (Medmega – modelo DV-610), cujo o manguito aneroide continha aproximadamente <40% da circunferência da região metatarsiana do animal que estava sendo monitorado e um esfignomanômetro veterinário.

3.2.3 Parâmetros Anestésicos

- Período de latência

Foi considerado como o intervalo de tempo entre o final da administração dos fármacos e início da redução do nível de consciência com a perda dos reflexos de nocicepção, sendo registrado em minutos (min).

- Período hábil anestésico

Foi considerado como o período compreendido entre o final do período de latência até o levantamento espontâneo da cabeça, sendo registrado em minutos (min.)

- Período de recuperação anestésica

Considerou-se tal parâmetro como o período compreendido entre o final do período hábil anestésico e o início da deambulação espontânea, sendo registrado em minutos (min).

3.3 Momentos de Avaliação

Todos os parâmetros foram avaliados e registrados antes da aplicação dos fármacos, sendo este considerado como o momento basal (M0) e a cada 10 minutos, durante um período de 40 minutos (M10, M20, M30, M40).

3.2.2 Eletrocardiograma

As variáveis eletrocardiográficas registradas foram: duração e amplitude da onda P em milissegundos (ms) e milivolts (mV) respectivamente, duração do complexo QRS em milissegundos (ms), amplitude da onda R em milivolts (mV) e intervalo P-R em milissegundos (ms). Tais mensurações foram obtidas por meio de um eletrocardiógrafo computadorizado, citado anteriormente no registro da frequência cardíaca. Os eletrodos para o registro do traçado eletrocardiográfico, foram posicionados seguindo o padrão indicado para pequenos mamíferos domésticos, citado por Tylley (1992). O registro de eventuais figuras eletrocardiográficas anormais foi feito continuamente, ao longo de todo o experimento, junto à mensuração dos parâmetros observados.

3.4 Análise Estatística

A análise estatística dos resultados obtidos das variáveis clínicas foi feita utilizando-se o software BioEstat 5.4. Os resultados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk, para observar o padrão de distribuição das amostras. Amostras que tinham distribuição normal, foram submetidas a Análise de Variância de 2 critérios. Já para as amostras com distribuição não-normal, foi utilizado o teste de Friedman. Em ambos os testes foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Os resultados expostos das amostras com distribuição normal, compreende os valores de média e desvio padrão dos grupos. Já os resultados expostos das amostras com distribuição não-normal, compreende os valores da mediana e do desvio interquartilício.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A avaliação dos parâmetros fisiológicos indicou que a FR, PAS e TC, obtiveram resultados estatísticos com distribuição não-normal (Tabela 2). Os testes estatísticos utilizados para corrigir este tipo de distribuição, indicaram que não houve diferença estatística quanto aos resultados de PAS e TC. A FR apresentou diferença significativa entre todos os momentos quando comparados com o M0, entre o M10 e M40, e M20 e M40.

Com relação à FC, os testes indicaram que não houve diferença estatística significativa entre os momentos. Já com relação à SpO₂, houve diferenças significativa quando se comparou os intervalos M0 e M10, M0 e M20, M10 e M30, e M10 e M40.

Tabela 2 - Mediana e intervalo interquartil das variáveis fisiológicas FR, PAS, TC; média e desvio padrão das variáveis fisiológicas FC, SpO₂ de cutias (*Dasyprocta prymnolopha*) anestesiadas com Cetamina S (15 mg/kg) e Midazolam (0,5 mg/kg) em diferentes momentos.

Momentos	FR (mov/min)	PAS (mmHg)	TC (°C)	FC (bat/min)	SpO ₂ (%)
M0	60 ± 12	100 ± 12	36 ± 1	119,7 ± 20,2	96,6 ± 2,6
M10	24 ± 14*a	80 ± 25	37 ± 1	117,7 ± 22,5	88,1 ± 5,5*ab
M20	26 ± 6*b	80 ± 17	36 ± 1	104,2 ± 13,3	90,3 ± 4,9*
M30	26 ± 14*	80 ± 20	37 ± 1	102 ± 16,2	93,8 ± 4,8a
M40	28 ± 36*ab	80 ± 22	36 ± 1	111 ± 28,4	93,9 ± 4,5b

* - estatisticamente diferente do M0; a, b - letras diferentes significam diferença estatística entre os momentos destacados.

Sobre a FR, Massone (2011) citou que a inibição do sistema nervoso simpático (SNS) causada pelo Midazolam, possui efeito mais considerável sobre a FR, do que se comparado com a redução da FC. Schossler e Schossler (1992), relataram diminuição progressiva da FR de maneira semelhante com a que houve neste estudo, na associação de Tiletamina e Zolazepam em Ratos (*Rattus norvegicus albinus*). A diferença estatística encontrada entre todos os momentos com relação ao M0, foram completamente compreensíveis, uma vez que no M0 os animais encontram-se agitados devido a captura e manipulação dos mesmos. Neste momento há ativação dos mecanismos de fuga, que resultam também, no aumento da FC. Após a aplicação da associação de Cetamina S e Midazolam, o animal entra em estado de relaxamento, que induziu à redução significativa da FR. A diferença significativa encontrada entre o M40 com relação ao M10 e ao M20, significa que neste momento se inicia a redução do efeito farmacológico desta associação sobre o sistema respiratório.

Não houve alteração significativa da PAS entre nenhum momento registrado neste estudo. A TC das cutias permaneceu estável durante todo o estudo. Os resultados obtidos para esta variável indicam que, o efeito destes fármacos com relação à TC e PAS, não são significativos nas doses de 15 mg/kg e 0,5 mg/kg de Cetamina S e Midazolam respectivamente, para a espécie *Dasyprocta prymnolopha*.

Os animais selvagens tendem a desenvolver um padrão de FC mais alta do que os animais de companhia, uma vez que geralmente eles desenvolvem um comportamento muito mais alerta na presença de humanos, por associarem esta presença à predação. Contudo, assim como registrado por Diniz et al. (2017), as cutias deste estudo, mesmo sob o estresse da captura, apresentaram FC semelhante, ou menor, que a de animais de companhia do mesmo porte, e sem anestesia, baseados nos valores referenciais para cães e gatos citados por Goodwin (2002). A isto pode ser considerado o fato destas cutias já serem provenientes de cativeiro, podendo estar relativamente acostumadas com a presença de seres humanos em seus recintos. Branson (2013) afirmou que a Cetamina, geralmente, estimula o sistema cardiovascular, pois esta mimetiza a estimulação do SNS. Esta estimulação central sobrepuja os efeitos depressores cardiovasculares periféricos causados pelo Midazolam (GROSS, 2013). A Cetamina S promove o mesmo efeito estimulador no SNS, porém, com menor intensidade, e a isto pode ser atribuída a estabilidade da FC durante o estudo, uma vez que os fármacos aplicados possuem efeitos relativamente opostos sobre o SNS.

A SpO₂ desenvolveu um declínio considerável entre M0 e M10, porém a partir do M20 os animais respondiam a essa descompensação. A causa desta alteração está relacionada com a redução da FR, o que diminuiu a ventilação pulmonar, e conseqüentemente, a oferta de O₂ para a circulação sanguínea que irriga os pulmões. Para compensar a redução da SpO₂ as hemácias modificam a hemoglobina para uma conformação que tenha uma maior afinidade pelo O₂, reestabelecendo o padrão de SPO₂ no transcorrer do experimento (REECE; SWENSON, 2017; VALLE, 2008).

Não houveram diferenças estatísticas significativas quanto aos valores da amplitude de onda P e complexo QRS (Tabela 3), o que demonstra que os resultados para estes parâmetros sofreram pouca influência do protocolo anestésico.

Os demais parâmetros; duração de onda P, intervalo P-R, amplitude de onda R e intervalo Q-T; tiveram distribuição não-normal (Tabela 3) com uma situação de diferença estatística no intervalo P-R, que foi na comparação entre o M0 e o M40, porém esta não era significativa. Todos os animais apresentaram ritmo sinusal.

Tabela 3 - Média e desvio padrão das variáveis eletrocardiográficas amplitude de onda P (Pmv) e complexo QRS; mediana e intervalo interquartil das variáveis eletrocardiográficas duração de onda P (Ps), intervalo P-R, amplitude de onda R (Rmv) e intervalo Q-T, de Cutias (*Dasyprocta prymnolopha*) anestesiadas com Cetamina S (15mg/kg) e Midazolam (0,5 mg/kg) em diferentes momentos.

Momentos	P (mV)	P (ms)	R (mV)	P-R (ms)	Q-T (ms)	QRS (ms)
M0	19 ± 6	44 ± 8	72 ± 36	84 ± 20	228 ± 28	52 ± 9,4
M10	22 ± 9	40 ± 4	91 ± 84	92 ± 16	248 ± 40	58,7 ± 11,3
M20	19 ± 8	40 ± 8	52 ± 39	92 ± 12	252 ± 40	56,8 ± 12
M30	20 ± 6	44 ± 8	52 ± 40	96 ± 4	252 ± 84	55,6 ± 58,2
M40	24 ± 12	44 ± 8	56 ± 67	100 ± 16*	240 ± 56	58,2 ± 2,7

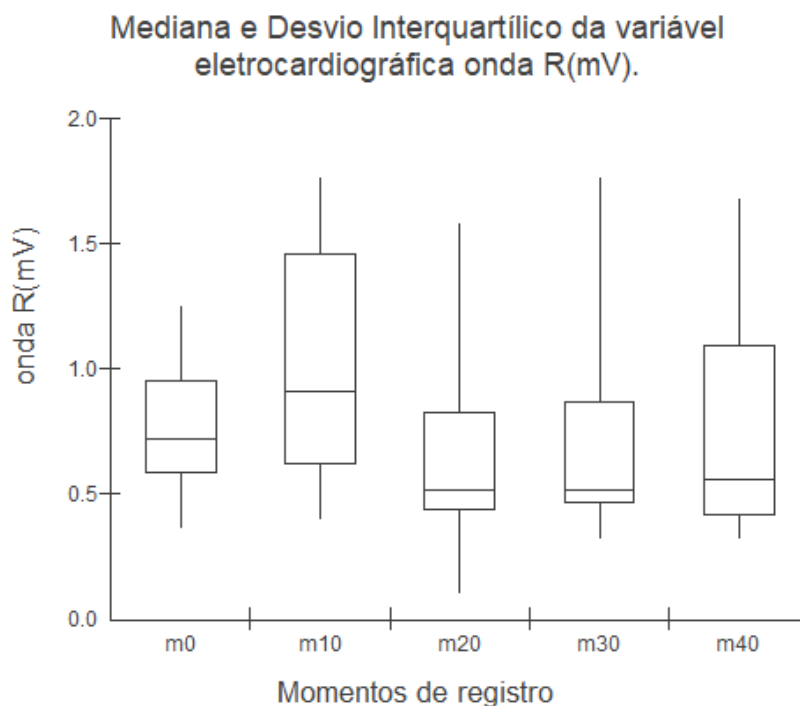
* - estatisticamente diferente do M0, no mesmo grupo.

A amplitude da onda P não variou significativamente ao longo dos momentos e os parâmetros mantiveram-se dentro dos padrões citados por Diniz et al. (2013). Semelhante aconteceu com a duração do complexo QRS. O que significa que a intensidade da despolarização atrial e o tempo de contração ventricular não foram significativamente afetados pela anestesia aplicada.

Todos os animais apresentaram duração de onda P estável durante o experimento, sugerindo assim que, os fármacos utilizados não alteram, ou pelo menos não de maneira direta, a dinâmica do sistema de geração e condução do impulso elétrico no coração, no que concerne à atividade atrial e à contração ventricular.

Não houve variação significativa da amplitude da onda R. ao observar os valores da Tabela 3, fica visualizado uma falsa impressão de diferença significativa, porém analisando-se o gráfico da Figura 7, observa-se que um maior volume de amostras, está em um mesmo intervalo em diferentes momentos. Fato é que, alguns poucos animais apresentaram algumas amostras com valores relativamente discrepantes. Goodwin (2002) afirmou que dentre as prováveis causas desse comportamento, citam-se a sensibilidade individual e a ação direta de fármacos no organismo, uma vez que não foram observados os padrões eletrocardiográficos anormais. Esta intensidade de onda R inicial pode ter correlação com o aumento de consumo de O₂ pelo miocárdio causado pela Cetamina S como citado por Branson (2013), e este aumento da atividade de R pode ser traduzido como o aumento da amplitude e da força de contração dos ventrículos (SOUZA et al. 2002), na tentativa de manter a perfusão pulmonar, já que a FR reduziu significativamente. A medida que SpO₂ vai sendo compensada, a amplitude de R se estabelece em valores medianos até o fim do estudo.

Figura 7 – Mediana e desvio interquartilico da variável eletrocardiográfica onda R (mV) em Cutia (*Dasyprocta prymnolopha*).



Segundo Goodwin (2002), o intervalo P-R é um reflexo da condução lenta através do nodo atrioventricular, e este período condiz com o tempo necessário para o enchimento dos ventrículos. A duração deste intervalo é inversamente proporcional à FC. Branson (2013) mostrou que em um coração de rato perfundido por Cetamina racêmica, desenvolveu aumento do intervalo P-R, devendo-se considerar que o aparecimento destes efeitos com o uso da Cetamina S associado ao Midazolam, devem ser menos proeminentes. Os animais não apresentaram redução significativa da FC após a aplicação da contenção farmacológica, contudo, esta foi suficiente para alterar significativamente o intervalo P-R quando se compara dos valores do M0 com os do M40.

O intervalo Q-T pode ser prolongado também por redução da FC (GOODWIN, 2002; DINIZ et al. 2011), porém este intervalo não apresentou diferenças significativas.

De maneira geral, os resultados dos parâmetros eletrocardiográficos deste estudo são relativamente semelhantes ao estudo feito por Diniz et al. (2017). Deve ser ressaltado também que a morfologia do traçado eletrocardiográfico foi relativamente semelhante ao que é relatado para cães por Goodwin (2002) e que também foi relatado por Diniz et al. (2017).

Não foram registradas diferenças estatísticas significativas entre as variáveis (Tabela 4) dos parâmetros anestésicos: período de latência, período hábil anestésico e período de recuperação anestésica.

Tabela 4 – Média e desvio Padrão dos parâmetros anestésicos de cutias (*Dasyprocta prymnolopha*) nas quais foram administradas a associação de Cetamina S e Midazolam.

Parâmetro	Tempo (min)
Período de Latência	2,44 ± 1,81
Período Hábil Anestésico	86,89 ± 24,5
Período de Recuperação Anestésica	111,1 ± 26,4

A redução do nível de consciência com a perda dos reflexos de nocicepção, marcam o início do estado de contenção farmacológica. O período de latência médio foi bem curto com 2,44 ± 1,81 minutos. Estes resultados foram semelhantes com os estudos feitos por Pachaly et al. (2014) na contenção de cutias com Cetamina racêmica, Atropina e Xilazina. Este resultado mostra que o uso deste protocolo em animais de cativeiro é interessante, visto que este promove uma anestesia de ação relativamente rápida.

O período hábil anestésico teve duração de 86,89 ± 24,5 min, que demonstrou ser indicado para a realização dos mais diversos procedimentos não invasivos, como coleta de amostras (Ex. sangue, urina e fezes) e exame físico geral. Este tempo de duração também foi semelhante ao que Pachaly et al. (2014) obtiveram anestesiando cutias (*Dasyprocta azarae*) com a associação de Cetamina, Xilazina e Atropina.

O período de recuperação anestésica médio foi de 111,1 ± 26,4 min, corroborando também os resultados de Pachaly et al. (2014). Valadão (2014) afirmou que a duração do período hábil anestésico com Cetamina racêmica é em torno de 30 a 40 minutos em cães e gatos, e que a associação com benzodiazepínicos prolonga o período de recuperação final em cerca de 30%. Sendo assim, fica compreendido que a associação de um benzodiazepínico (Midazolam) e de um anestésico dissociativo (Cetamina S), terminou por potencializar a ação do segundo fármaco, assim como também afirmam Horta (2012) e Gross (2013). Não foi registrado nenhum episódio de recuperação anestésica com agitação, catalepsia ou convulsões, resultado este que corrobora o que Galhardo (2007) afirmou sobre a qualidade da recuperação anestésica, no qual a associação de Cetamina S e Midazolam, geram uma recuperação anestésica de melhor qualidade e com agitação reduzida.

Deve-se ressaltar que, devido ao tempo prologado para a recuperação anestésica total, caso seja feita a administração desta associação em animais de vida livre, os manipuladores devem esperar até que o animal se recupere completamente, uma vez que este ficaria completamente indefeso.

Com relação aos efeitos adversos três animais apresentaram lacrimejamento; Dois animais apresentaram salivação; um animal apresentou salivação, protrusão da língua, vocalização e reflexo de mastigação; um segundo animal apresentou em conjunto os três últimos sinais, porém sem apresentar salivação.

Os efeitos adversos apresentados (lacrimejamento, salivação, vocalização, protrusão da língua e reflexo da mastigação) não foram expressivos, no sentido em que não puseram em risco a integridade física ou a própria vida dos animais durante o estudo. Oliveira et al. (2004) citaram que além dos receptores NMDA, a Cetamina e seus metabólitos podem realizar o bloqueio, em menor grau, dos receptores Dopaminérgicos, Serotoninérgicos, Colinérgicos, Opióides e Canais de Sódio. Os efeitos adversos apresentados no estudo, ocorreram devido à diversidade de receptores, nos quais a Cetamina e seus subprodutos tem afinidade. A baixa significância destes efeitos adversos, pode ter correlação com o que Galhardo (2007) demonstrou quando comparou o uso isolado da Cetamina S com a associação de Cetamina S e Midazolam. Neste, os efeitos psicomiméticos da Cetamina S foram suprimidos pela ação do Midazolam.

5 CONCLUSÃO

Concluiu-se que a associação de Cetamina S (15mg/kg) e Midazolam (0,5mg/kg) promoveu uma anestesia de duração considerável e segura do ponto de vista dos parâmetros fisiológicos e eletrocardiográficos em cutias (*Dasyprocta prymnolopha*), podendo ser indicada para contenção farmacológica na realização de procedimentos não invasivos e de curta duração.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, R. M. et al. Propofol-Cetamina racêmica e Propofol-Cetamina levógira em cadelas: parâmetros eletrocardiográficos e outras variáveis fisiológicas. **Arquivos Brasileiros em Medicina Veterinária e Zootecnia.**, Belo Horizonte, v. 60, n. 6, p. 1432-1438, Dez. 2008. Disponível em: <<https://goo.gl/8lD6f9>>. Acesso em: 22 Nov. 2016.
- ARNEMO, J. M.; CAULKETT, N. stress. In: WEST, G.; HEARD, D. J.; CAULKETT, N. **Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia.** Washington Dc: Blackwell Publishing, 2007. Cap. 8. p.103-110.
- BRANSON, K. R. Anestésicos injetáveis. In: ADAMS, H. R. **Farmacologia e Terapêutica em Medicina Veterinária.** 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Cap. 12. p. 179-223.
- BOOTH, N. H. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: MEYER JONES, L., BOOTH, N. H. McDONALD, L.E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. p. 170-215.
- CHAGAS, J. A. B. et al. 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**, Santa Maria, v. 40, n. 1, p. 109-114, Fev. 2010. Disponível em: <<https://goo.gl/18Wd2r>>. Acesso em: 06 Jun. 2017.
- COSTA, A. F et al. Fauna Helmintológica de Cutias (*Dasyprocta* spp.): Implicações Para Produção Comercial: Revisão de Literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, São Paulo, n. 21, Jul. 2013. Semestral. Disponível em: <<https://goo.gl/gxzdKn>>. Acesso em: 09 Dez. 2016
- CORTOPASSI, S. R. G; FANTONI, D. T. Medicação pré-anestésica. In: CORTOPASSI, S. R. G; FANTONI, D. T. **Anestesia em Cães e Gatos.** 2. ed. São Paulo: Roca, 2014. Cap. 13. p. 217-227.
- DEMARCO, G. J.; PASCOE, P. J.. Anatomy, Physiology, and Effects of Pain. In: FISH, R. E.; BROWN, M. J.; DANNEMAN, P. J.; KARAS, A. Z. **Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals.** 2. ed. USA: Elsevier, 2008. Sec. 1. Cap. 1. p. 3-16.
- DINIZ, A N. et al. Electrocardiogram assessment in non-anaesthetized clinically healthy agouti (*Dasyprocta prymnolopha*, Wagler 1831). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 33, supl. 1, p. 8-14, Dez. 2013. Disponível em: <<https://goo.gl/iwgnrg>>. acesso em 18 Jul 2017.
- DINIZ, A. N. et al. Computerized Electrocardiogram in Agoutis (*Dasyprocta prymnolopha* Wagler, 1831) Anesthetized With Ketamine and Midazolam. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 2, p. 150-155, Fev. 2017. Disponível em: <<https://goo.gl/dBGzEb>>. Acesso em: 13 Jun. 2017.
- DINIZ, L. S. Imobilização química em animais silvestres. In: SPINOSA, H. S.; GORNIAC S. L.; BERNARDI, M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária.** Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1996. p.153-163.
- GALHARDO, A. Aspectos farmacológicos da Cetamina S(+) associada ou não ao Midazolam, em cães. 2007. xvii, 69 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2007. Disponível em: <<https://goo.gl/DzuxbM>>. Acesso em: 23 Nov. 2016.
- GOODWIN, J. K. Eletrocardiografia. In: TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K.. **Manual de Cardiologia Para Cães e Gatos.** 3ed. São Paulo: Roca, 2002 cap 3. p.39-66.

- GROSS, M. E. Tranquilizantes, Agonistas α -2 Adrenérgicos e Agentes Relacionados. In: ADAMS, H R.. **Farmacologia e Terapêutica em Medicina Veterinária**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Cap. 14. p. 249-284.
- HORTA, M. M. M. O. **Anestesia de Animais Selvagens em Cativeiro: Carnívoros e Ungulados**. 2012. 122 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2012. Disponível em: <<https://goo.gl/fXm3RV>>. Acesso em: 07 Jun. 2017.
- HOSKEN F.M. Manejo de Cutias In: Hosken F.M.; Silveira A.C. (Eds), **Criação de Cutias: Aprenda Fácil**, Viçosa, MG, 2001.
- IUPAC. **Compendium of Chemical Terminology: The Gold Book**. 2. ed. 1987. Versão online corrigida em 2014. Disponível em: <<https://goo.gl/LtCMq0>>. Acesso em: 07 Jun. 2017.
- LANGER, R. R.; SCHIMIDT, E. M. S. Rodentia: Roedores Sívstres (Cutia, Capivara, Paca, Ouriço). In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; DIAS, J. L. C.. **Tratado de Animais Selvagens: Medicina Veterinária**. São Paulo: Roca, 2006. Cap. 29. p. 475-491.
- LIU, J. et al. Comparison of psychic emergence reactions after (\pm)-ketamine and (+)-ketamine in mice. **Life Sciences**, [s.l.], v. 78, n. 16, p.1839-1844, mar. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2005.08.027>. Disponível em: <<https://goo.gl/9d8VSb>>. Acesso em: 11 jul. 2017.
- LUFT, A.; MENDES, F. F. S(+). Cetamina em baixas doses: atualização. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Campinas, v. 55, n. 4, p. 460-469, Ago. 2005. Disponível em: <<https://goo.gl/v0znK0>>. Acesso em: 21 Nov. 2016.
- MASSONE, F. Anestesia Dissociativa. In: MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: Farmacologia e Técnicas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Cap. 8. p. 73-84.
- MEYER, R. E.; FISH, R. E. Pharmacology of Injectable Anesthetics, Sedatives and Tranquilizers In: FISH, R. E.; BROWN, M. J.; DANNEMAN, P. J.; KARAS, A. Z. **Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals**. 2. ed. USA: Elsevier, 2008. Sec. 1. Cap. 2. p. 28-61.
- OLIVEIRA, C. M. B. et al. Cetamina e analgesia preemptiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v. 54, n. 5, p. 739-752, Out. 2004. Disponível em: <<https://goo.gl/dGzT3k>>. Acesso em: 21 Nov. 2016.
- PACHALY, J. R. *et al.* Cetamina, Xilazina e Atropina, em doses calculadas por extrapolação alométrica interespecífica para contenção farmacológica da cutia (*Dasyprocta azarae*). **Arq. Ciênc. Vet. Zool.** UNIPAR, Umuarama, v. 17, n. 1, p. 11-26, Jan./Mar. 2014. Disponível em: <<https://goo.gl/JWuoVR>>. Acesso em: 16 jun 2017.
- PARCHEN, Helber et al. Uso de Uma Associação com Cetamina, Xilazina e Midazolam Para Cirurgia de Vasectomia em Cutias (*Dasyprocta azarae*). **Ciência Veterinária nos Trópicos**, [S.l.], v. 11, p. 477-477, Nov. 2008. Disponível em: <<https://goo.gl/l7MJFR>>. Acesso em: 14 Jun 2017.
- PATERSON, J. Capture Myopathy. In: WEST, G.; HEARD, D. J.; CAULKETT, N. **Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia**. Washington Dc: Blackwell Publishing, 2007. Cap. 10. p. 115-122.

PUBCHEM COMPOUND DATABASE (United States). National Center For Biotechnology Information. **Midazolam**. 2017. CID=4192. Disponível em: <<https://goo.gl/Yxmzlo>>. Acesso em: 07 jun. 2017.

REECE, W. O.; SWENSON, M. J. Composição e Funções do Sangue. In: REECE, W. O. **Dukes: Fisiologia dos Animais Domésticos**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. Cap. 3. p. 24-48.

REMIÃO, F. et al. **Cetamina**. Trabalho realizado no âmbito da disciplina de Toxicologia Mecânica do Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP)., Porto, 2009. Disponível em: <<http://cetamina-ffup.blogspot.com.br/>>. Acesso em: 07 Jun. 2017.

SANTOS, E. F. **Ecologia da cutia *Dasyprocta leporina* (Linnaeus, 1758) em um fragmento florestal urbano em Campinas – SP**. 2005. 72 f. Trabalho de conclusão de curso (Tese) – Curso de Doutorado em Ciências Biológicas, Departamento de Zoologia, Instituto de Biociências de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, São Paulo, 2005. Disponível em: <<https://goo.gl/wTzAg8>>. Acesso em: 09 Dez. 2016.

SCHOSSLER, J. E.; SCHOSSLER, D. R. Avaliação Clínica da Anestesia Pela Associação Tiletamina-Zolazepam em Ratos (*Rattus norvegicus albinus*). **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 22, n. 3, p. 289-292, Dez. 1992. Disponível em: <<https://goo.gl/NcJ4pM>>. Acesso em: 13 June 2017.

SOUZA, A P. et al. Eletrocardiografia em cães anestesiados com Cetamina-S ou Cetamina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 32, n. 5, p. 787-791, Out. 2002. Disponível em: <<https://goo.gl/j10s4j>>. Acesso em: 23 Nov 2016.

SPOLTI, P. et al. Efeitos da associação de Tiletamina/Zolazepam ou Cetamina S(+)/Midazolam/Tramadol para contenção química em bugios-ruivos (*Allouatta guariba clamitans*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro, v. 33, n. 2, p. 236-240, Feb. 2013. Disponível em: <<https://goo.gl/ryvFq2>>. Acesso em: 19 Nov. 2016.

STEIN, G. G. et al. Uso da combinação dos anestésicos tiletamina e zolazepam na imobilização de *Ctenomys lami* (Rodentia-Ctenomyidae) no sul do Brasil. **Acta Scientiae Veterinariae**. Porto Alegre, p. 271-275. Mar. 2009. Disponível em: <<https://goo.gl/S1KfH9>>. Acesso em: 13 Jun. 2017.

THIESEN, R. Efeitos da Cetamina S(+) sobre parâmetros cardiorrespiratórios, hemogasométricos e índice biespectral, em cães anestesiados com Sevofluorano. 2010. xi, 64 f. Trabalho de conclusão de curso (Tese) – Curso de Doutorado, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, 2010. Disponível em: <<https://goo.gl/fJMjFQ>>. Acesso em: 23 nov. 2016.

TILLEY, L.P. **Essential of canine and feline electrocardiography**. 3.ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1992. 470p.

VALADÃO, C. A. A. Anestésicos Dissociativos. In: FANTONI, D. T; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2014. Cap. 15. p. 237-245.

VALLE, J. **Transporte de gases (oxigênio E gás carbônico) no organismo**: Fisiologia Geral. 2008. Disponível em: <<https://goo.gl/J9UVbC>>. Acesso em: 10 jul. 2008.

WOODS, C. A.; KILPATRICK, C. W. Infraorder Hystricognathi. In: WILSON, D. E.; REEDER, D. M. (Eds.). **Mammal Species of the World: A Taxonomic and Geographic Reference**. 3. ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2005. v. 2, p. 1538-1600.