

JOSÉ RICARDO PACHALY

CONTENÇÃO DA CUTIA, *Dasyprocta azarae* Lichtenstein, 1823  
(RODENTIA:MAMMALIA), PELA ASSOCIAÇÃO DE CLORIDRATO DE  
CETAMINA, CLORIDRATO DE XILAZINA E SULFATO DE ATROPINA –  
DEFINIÇÃO DE PROTOCOLOS POSOLÓGICOS INDIVIDUAIS COM  
BASE EM EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação  
em Ciências Biológicas – Zoologia, Setor de  
Ciências Biológicas da Universidade Federal do  
Paraná, como requisito parcial para a obtenção do  
Título de Doutor em Ciências – Zoologia.

Orientador: Prof. Dr. Emygdio L. A. Monteiro Filho

CURITIBA  
1998

JOSÉ RICARDO PACHALY

CONTENÇÃO DA CUTIA, *Dasyprocta azarae* Lichtenstein, 1823  
(RODENTIA:MAMMALIA), PELA ASSOCIAÇÃO DE CLORIDRATO DE  
CETAMINA, CLORIDRATO DE XILAZINA E SULFATO DE ATROPINA –  
DEFINIÇÃO DE PROTOCOLOS POSOLÓGICOS INDIVIDUAIS COM  
BASE EM EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA

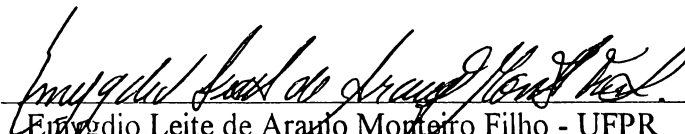
CURITIBA  
1998

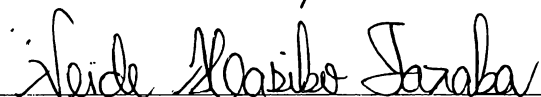
CONTENÇÃO DA CUTIA, *Dasyprocta azarae* Lichtenstein, 1823  
(RODENTIA:MAMMALIA), PELA ASSOCIAÇÃO DE CLORIDRATO DE  
CETAMINA, CLORIDRATO DE XILAZINA E SULFATO DE ATROPINA –  
DEFINIÇÃO DE PROTOCOLOS POSOLÓGICOS INDIVIDUAIS COM  
BASE EM EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA


por

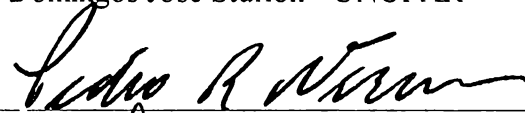
*José Ricardo Pachaly*

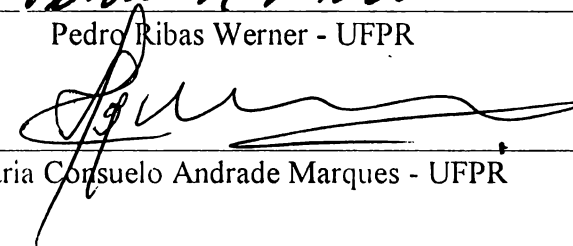
Tese aprovada como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor no  
Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Zoologia, Setor de Ciências  
Biológicas da Universidade Federal do Paraná, pela Comissão formada pelos  
professores

  
Emigdio Leite de Araujo Monteiro Filho - UFPR

  
Neide Mariko Tanaka - UNIMAR

  
Domingos José Sturion - UNOPAR

  
Pedro Ribas Werner - UFPR

  
Maria Consuelo Andrade Marques - UFPR

*And here I go again on my own  
Going down the only road I've ever known*

David Coverdale

À memória de minha mãe

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. EMYGDIO LEITE DE ARAÚJO MONTEIRO FILHO, pela magnífica orientação, pelos muitos ensinamentos e pelo exemplo de dedicação à ciência.

À Prof<sup>ª</sup>. ELZA MARIA GALVÃO CIFFONI, pelo carinho e apoio constante em todos os muitos momentos difíceis pelos quais passamos nesses anos de convivência, e a GABRIELA CIFFONI ARNS, por amar os animais como eu sempre amei.

Ao Prof. Dr. PEDRO RIBAS WERNER – responsável maior por minha formação profissional e acadêmica – pelo incentivo na preparação deste trabalho, pela colaboração na revisão dos manuscritos e, muito acima de tudo, por sua amizade.

À Bióloga TEREZA CRISTINA CASTELLANO MARGARIDO, pelo incentivo à minha decisão de tornar-me um zoólogo, pelo exemplo de respeito à vida selvagem e por tantos anos de amizade.

Ao Médico Veterinário ROGÉRIO RIBAS LANGE, por toda a colaboração na realização deste trabalho, e pelo privilégio de partilhar de sua experiência clínica e amizade.

Ao Biólogo VINÍCIUS ABILHÔA, pela amizade e pela inestimável colaboração e incrível paciência na realização da análise estatística dos resultados deste trabalho.

À equipe-base do extinto Ambulatório de Medicina de Animais Selvagens e Odontologia Veterinária do Hospital Veterinário da UFPR, que me acompanhou durante aqueles anos heróicos, mostrando ao sistema do que é capaz a força de um ideal – ALESSANDRA QUAGGIO AUGUSTO, FABIANO MONTIANI-FERREIRA, HARALD FERNANDO VICENTE DE BRITO, IVENS TEIXEIRA DOMINGOS, PAULO ROGÉRIO MANGINI, RAFAEL CARTELLI, RICARDO GUILHERME VILANI e VALÉRIA NATASHA TEIXEIRA – e a todos aqueles que os sucederam, acreditando no mesmo ideal.

Aos professores e colegas do Curso de Pós Graduação em Zoologia da UFPR, em especial a FERNANDO CÉSAR WEBER ROSAS, PAULO RICARDO PEZZUTO e ARIEL SCHEFFER DA SILVA, pelo convívio e pela amizade.

À minha irmã, Dr<sup>ª</sup>. MARIA APARECIDA PACHALY, meu irmão, CARLOS ALBERTO PACHALY, e meu pai, EDY PACHALY, por todos aqueles motivos...

À minha mãe, MARIA ANGELA PACHALY, que me ensinou a buscar a verdade acima de tudo, e que sempre me estimulou a seguir o caminho da ciência. Saudades...

## ÍNDICE

<b>RESUMO</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>RESUMEN</b> .....	3
<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	4
<b>II. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	8
<b>2.1 ORDEM RODENTIA</b> .....	8
<b>2.2 ASPECTOS DA BIOLOGIA DE <i>Dasyprocta azarae</i></b> .....	9
2.2.1 Classificação sistemática .....	9
2.2.2 Distribuição geográfica .....	9
2.2.3 Identificação .....	9
2.2.4 Aspectos de história natural .....	10
<b>2.3 CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA</b> .....	11
2.3.1 Farmacologia .....	11
2.3.1.1 Sulfato de atropina .....	11
2.3.1.2 Cloridrato de xilazina .....	12
2.3.1.2.1 Efeitos sobre o sistema nervoso central .....	13
2.3.1.2.2 Efeitos cardio-pulmonares .....	13
2.3.1.2.2 Efeitos sobre o sistema gastrointestinal .....	14
2.3.1.3 Cloridrato de cetamina .....	14
2.3.1.3.1 Efeitos sobre o sistema nervoso central .....	16
2.3.1.3.1.1 Analgesia e anestesia .....	16
2.3.1.3.1.2 Efeitos eletroencefalográficos .....	17
2.3.1.3.1.3 Efeitos neuromusculares .....	18
2.3.1.3.1.4 Efeitos sobre a consciência .....	20
2.3.1.3.1.5 "Reações de despertar" .....	20
2.3.1.3.2 Efeitos sobre o sistema cardiovascular .....	21
2.3.1.3.3 Efeitos sobre o sistema respiratório .....	21

2.3.2	Combinação de drogas .....	22
2.3.3	Monitorização clínica da contenção farmacológica .....	23
2.4.	<b>EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA</b> .....	26
2.4.1	Taxa metabólica basal .....	27
2.4.2	Alometria .....	29
2.4.2.1	Considerações fisiológicas sobre a biodisponibilidade de drogas .....	31
2.4.2.2	Alometria aplicada ao cálculo de protocolos posológicos para animais .....	32
2.4.2.2.1	Método do cálculo alométrico de doses .....	34
2.4.2.2.2	Emprego da extrapolação alométrica interespecífica em anestesiologia veterinária, no Brasil .....	35
III.	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	37
3.1	ANIMAIS .....	37
3.2	INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS .....	37
3.3	INDIVIDUALIZAÇÃO DOS ANIMAIS .....	38
3.4	CAPTURA DOS ANIMAIS .....	38
3.5	PROCEDIMENTOS PRÉ-CONTENÇÃO .....	38
3.5.1	Padronização posológica .....	39
3.5.2	Extrapolação alométrica interespecífica .....	40
3.5.3	Preparação e administração da associação de drogas .....	42
3.6	MONITORIZAÇÃO CLÍNICA E REGISTRO DE DADOS .....	43
3.6.1	Avaliação clínica inicial .....	43
3.6.2	Exame anestesiológico .....	43
3.6.2.1	Classificação da qualidade da analgesia .....	44
3.6.2.2	Classificação do miorelaxamento .....	44
3.6.2.3	Classificação da qualidade da contenção farmacológica .....	45
3.6.3	Avaliação da recuperação dos animais após a contenção farmacológica .....	45
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	47

<b>IV. RESULTADOS</b> .....	50
4.1 PESO .....	50
4.2 INDUÇÃO DA CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA .....	50
4.2.1 Perda da reação postural de endireitamento .....	50
4.3 PARÂMETROS VITAIS .....	51
4.3.1 Frequência cardíaca .....	51
4.3.2 Frequência respiratória .....	52
4.3.3 Temperatura retal .....	54
4.3.4 Diâmetro pupilar e salivação .....	55
4.4 AVALIAÇÃO DA CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA .....	56
4.4.2 Reações de sensibilidade dolorosa .....	56
4.4.2.1 Reação ao pinçamento de um dígito do membro torácico esquerdo .....	57
4.4.2.2 Reação à colheita de sangue por punção de uma veia pudenda externa .....	58
4.4.2.3 Reação à marcação da(s) orelha(s) .....	59
4.4.3 Miorrelaxamento .....	60
4.5 DURAÇÃO DA CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA E RECUPERAÇÃO CLÍNICA .....	61
4.5.1 Início do despertar .....	62
4.5.2 Momento da impossibilidade de manipulação .....	62
4.5.3 Momento do despertar – Retorno da reação postural de endireitamento .....	63
4.5.4 Retorno à ambulação normal .....	63
4.5.6 Tempo de contenção .....	64
4.6 QUALIDADE DA RECUPERAÇÃO .....	64
<b>V. DISCUSSÃO</b> .....	65
<b>VI. CONCLUSÕES</b> .....	77
<b>VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	78



## LISTA DE TABELAS

Tabela	Página
I. Método de cálculo para a extrapolação alométrica interespecífica de doses de drogas .....	35
II. Doses de sulfato de atropina, cloridrato de xilazina e cloridrato de cetamina indicadas para o cão doméstico ( <i>Canis familiaris</i> ), e empregadas como modelo para a extrapolação alométrica para <i>Dasyprocta azarae</i> .....	39
III. Parâmetros utilizados para avaliação da recuperação de 53 exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, bem como as reações características de cada um deles .....	46
IV. Número de exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> empregados no estudo, segundo sexo e peso corporal .....	50
V. Período médio (em minutos) para perda da reação postural de endireitamento de machos e fêmeas de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina (n = 53) .....	51
VI. Dados gerais referentes à frequência cardíaca de exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas, segundo o sexo (n = 53) .....	52
VII. Dados gerais referentes à frequência respiratória de exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas, segundo o sexo (n = 53) .....	53
VIII. Dados gerais referentes à temperatura retal de exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas, segundo o sexo (n = 53) .....	54

Tabela	Página
IX. Reações de sensibilidade dolorosa de exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, à colheita de sangue por punção de uma veia pudenda externa, realizada no vigésimo minuto após a injeção da associação de drogas (n = 53) .....	58
X Reações de sensibilidade dolorosa de exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, à marcação da(s) orelha(s) por meio de cortes com tesoura cirúrgica, realizada no trigésimo minuto após a injeção da associação de drogas (n = 52) .....	59
XI Miorrelaxamento de exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, ao pinçamento de um dígito do membro torácico esquerdo, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas (n = 53) .....	60
XII. Situação de 53 exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, com respeito aos períodos decorridos para início do despertar, momento da impossibilidade de manipulação sem riscos, retorno da reação postural de endireitamento e retorno à ambulação normal .....	61
XIII. Período médio (em minutos) para início do despertar de machos e fêmeas de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina (n = 53) .....	62
XIV. Período médio do momento (em minutos) da impossibilidade de manipulação de machos e fêmeas de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina (n = 53) .....	63

Tabela	Página
XV. Período médio do momento do despertar (em minutos) de machos e fêmeas de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina (n = 53) .....	63
XVI. Período médio do momento do retorno à ambulação normal de machos e fêmeas de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina (n = 53) .....	64

## LISTA DE QUADROS

Quadro	Página
I. Valores para a constante K, de acordo com grupos taxonômicos e suas temperaturas centrais (modificado de Hainsworth, 1981) .....	31
II. Doses de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, a partir das doses para o cão doméstico ( <i>Canis familiaris</i> ), a administrar a exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> com pesos entre 0,50 e 4,00 kg, a intervalos de 0,05 kg .....	41
III. Reações de sensibilidade dolorosa de exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, ao pinçamento da orelha esquerda e de uma membrana interdigital dos membros torácico e pélvico esquerdos, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas (n = 53) .....	56
IV. Reações de sensibilidade dolorosa de exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, ao pinçamento de um dígito dos membros torácico e pélvico esquerdos, e da pele da região abdominal lateral esquerda, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas (n = 53) .....	57

## LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Exemplar de <i>Dasyprocta azarae</i> , contido no interior de um saco de pano, sendo pesado, previamente à injeção da associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina .....	48
2	Injeção da associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, por via intramuscular, na coxa direita de um exemplar de <i>Dasyprocta azarae</i> contido no interior de um saco de pano .....	48
3	Exemplar de <i>Dasyprocta azarae</i> , contido farmacologicamente pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, tendo seu peso confirmado .....	48
4	Auscultação cardíaca em um exemplar de <i>Dasyprocta azarae</i> anestesiado pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina .....	48
5	Termometria retal em um exemplar de <i>Dasyprocta azarae</i> anestesiado pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina .....	49
6	Teste de reação de sensibilidade dolorosa profunda em um exemplar de <i>Dasyprocta azarae</i> anestesiado pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, por meio do pinçamento de um dígito do membro torácico esquerdo .....	49
7	Colheita de sangue veia pudenda externa esquerda em um exemplar de <i>Dasyprocta azarae</i> anestesiado pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina .....	49
8	Exemplar de <i>Dasyprocta azarae</i> anestesiado pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, apresentando miorrelaxamento classificado como excelente .....	49
9	Frequência cardíaca média de exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas (n = 53) .....	52

Figura	Página
10	Frequência respiratória média de 33 machos e 20 fêmeas de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas ..... 53
11	Frequência respiratória média de 53 exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> (33 machos e 20 fêmeas) submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas ..... 53
12	Temperatura retal média de 33 machos e 20 fêmeas de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas (n = 53) ..... 54
13	Temperatura retal média de 53 exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> (33 machos e 20 fêmeas) submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas ..... 55
14	Reações de sensibilidade dolorosa de exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, ao pinçamento de um dígito do membro torácico esquerdo, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas (n = 53) ..... 58
15	Reações de sensibilidade dolorosa de exemplares de <i>Dasyprocta azarae</i> submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, à colheita de sangue por punção de uma veia pudenda externa, realizada no vigésimo minuto após a injeção da associação de drogas (n = 53) ..... 59

## RESUMO

A cutia (*Dasyprocta azarae*) é um roedor neotropical que necessita ser contido por meios farmacológicos para a realização de certos procedimentos médicos e de manejo, em função de características comportamentais de defesa e grande susceptibilidade ao estresse. A combinação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina foi administrada, por via intramuscular, a 53 cutias (33 machos e 20 fêmeas) com pesos entre 0,74 e 3,58 kg ( $2,071 \pm 0,678$  kg), para possibilitar a realização de procedimentos de campo que incluíam determinação de sexo, biometria, marcação, exame físico e colheita de sangue e urina. Após a pesagem de cada cutia, a dose individual de cada uma das drogas foi calculada por meio de extrapolação alométrica interespecífica, usando-se como modelo as doses usualmente recomendadas para um cão doméstico de 10 kg (cetamina – 20,00 mg/kg, xilazina – 2,00 mg/kg e atropina – 0,05 mg/kg). Em todos os animais a indução do estado de contenção foi rápida, sendo a reação postural de endireitamento abolida entre 0,5 a 5,0 minutos ( $2,02 \pm 1,21$  minutos) após a injeção. A temperatura retal variou de 28,9 a 40,9 °C ( $36,38 \pm 2,04$  °C), a frequência cardíaca variou de 72 a 240 b.p.m. ( $150,93 \pm 31,48$  b.p.m.) e a frequência respiratória variou de 20 a 192 m.p.m. ( $80,63 \pm 29,09$  m.p.m.). Avaliou-se a qualidade da contenção farmacológica com base no miorrelaxamento observado aos 10, 15, 25 e 35 minutos após a injeção. A contenção farmacológica foi excelente em cerca de 90,00% dos casos, e boa em outros 5,00%. A qualidade da analgesia foi avaliada principalmente por meio das reações de sensibilidade dolorosa ao pinçamento de um dígito do membro torácico esquerdo, avaliadas aos 10, 15, 25 e 35 minutos após a injeção, e foi ruim em mais de 50,00% dos casos. Os animais se recuperaram sem apresentar distúrbios psicomotores, permanecendo calmos até recobrem a capacidade de ambulação normal, o que foi observado entre 105 e 277 ( $164,94 \pm 37,14$ ) minutos após a injeção. O método proposto mostrou-se plenamente adequado à contenção farmacológica de exemplares de *Dasyprocta azarae* que necessitem ser submetidos a procedimentos medianamente dolorosos ou incômodos, como biometria, determinação de sexo, exame físico e colheita de sangue e urina. Não é indicado, porém, para procedimentos cirúrgicos.

Palavras chave: *Dasyprocta azarae*, cutia, contenção, alometria, cetamina, xilazina, atropina.

## ABSTRACT

The agouti (*Dasyprocta azarae*) is a neotropical rodent that requires chemical restraint for handling due to its susceptibility to stress and characteristics of defensive behavior. Fifty-three agoutis (33 males and 20 females) weighing 0.74 to 3.58 kg ( $2.071 \pm 0.678$  kg) were given ketamine hydrochloride, xylazine hydrochloride and atropine sulfate combined by i.m. injection during field procedures that included sexing, measuring, marking, physical examinations and collecting blood and urine. The doses of all drugs were calculated using as models the respective doses for a 10 kg dog, which are 20.00 mg/kg for ketamine, 2.00 mg/kg for xylazine and 0.05 mg/kg for atropine. In all individuals the immobilization was rapid and uneventful. Righting reflexes were abolished after 0.50 to 5.00 min ( $2.02 \pm 1.21$  min). Body temperature fluctuated between 28,9 and 40,9 °C ( $36.38 \pm 2.04$  °C); cardiac rates remained between 72 and 240 beats/min ( $150.93 \pm 31.48$ ) and respiratory rates between 20 and 192 breaths/min ( $80.63 \pm 29.09$ ). The quality of the restraint was evaluated by measuring muscle relaxation at 10, 15, 25 and 35 min after injection. The restraint was excellent in about 90.00% and good in about 5.00% of the cases. The quality of analgesia was evaluated mainly by measuring the reactions to painful stimuli such as the pinching of a digit of the left thoracic limb at 10, 15, 25 e 35 min after injection, and was poor in more than 50.00% of the cases. Recovery occurred without psychomotor disturbances, and every animal remained calm until normal ambulation resumed between 105 and 277 min ( $164.94 \pm 37.14$  min). The proposed method was safe for both the animal and the human personnel and it is recommended for routine management and stressful but not painful medical procedures like physical examination, measuring, sexing, and urine and blood collection in *D. azarae*.

**Key words:** *Dasyprocta azarae*, agouti, restraint, allometric scaling, ketamine, xylazine, atropine.



## RESUMEN

El aguti (*Dasyprocta azarae*) es un roedor neotropical que necesita ser contenido por medios farmacológicos para la realización de ciertos procedimientos médicos y de manejo, en función de sus características comportamentales de defensa y su gran susceptibilidad al estrés. La combinación de clorhidrato de ketamina, clorhidrato de xilazina y sulfato de atropina fue administrada, por vía intramuscular, a 53 agutis (33 machos y 20 hembras) con pesos entre 0,74 y 3,58 kg ( $2,071 \pm 0,678$  kg), para posibilitar la realización de procedimientos de campo que incluían determinación de sexo, biometría, marcación, examen físico y colecta de sangre y orina. Luego de pesar cada aguti, la dosis individual de cada una de las drogas fue calculada por medio de extrapolación alométrica interespecífica, usándose como modelo las dosis usualmente recomendadas para un perro doméstico de 10 kg (ketamina – 20,00 mg/kg, xilazina – 2,00 mg/kg e atropina – 0,05 mg/kg). En todos los animales la inducción del estado de contención fue rápida, siendo la reacción postural de enderezamiento abolida entre 0,5 a 5,0 minutos ( $2,02 \pm 1,21$  minutos) luego de la inyección. La temperatura rectal varió de 28,9 a 40,9 °C ( $36,38 \pm 2,04$  °C), la frecuencia cardíaca varió de 72 a 240 b.p.m. ( $150,93 \pm 31,48$  b.p.m.) y la frecuencia respiratoria varió de 20 a 192 m.p.m. ( $80,63 \pm 29,09$  m.p.m.). Se evaluó la calidad de la contención farmacológica con base en el miorrelajamiento observado a los 10, 15, 25 e 35 minutos luego de la inyección. La contención farmacológica fue excelente en el 90,00% de los casos, y buena en los otros 5,00%. La calidad de la analgesia fue evaluada principalmente por medio de las reacciones de sensibilidad dolorosa al pinzamiento de un dedo del miembro torácico izquierdo, evaluadas a los 10, 15, 25 y 35 minutos luego de la inyección, y fue malo en más de 50,00% de los casos. Los animales se recuperaron sin presentar disturbios psicomotores, permaneciendo calmados hasta que recobraron la capacidad de ambulación normal, lo que fue observado entre 105 e 277 ( $164,94 \pm 37,14$ ) minutos luego de la inyección. El método propuesto se mostró plenamente adecuado para la contención farmacológica de ejemplares de *Dasyprocta azarae* que necesiten ser sometidos a procedimientos medianamente dolorosos o incómodos, como biometría, determinación de sexo, examen físico y colecta de sangre u orina.

Palabras clave: *Dasyprocta azarae*, aguti, contención, alometría, ketamina, xilazina, atropina.

## I. INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

Assim, tornou-se necessária a busca de novos protocolos posológicos, com base em rigor científico, porém sem a necessidade absoluta da experimentação laboratorial nas espécies selvagens. Uma das alternativas consiste num método de comparação de animais de diferentes grupos taxonômicos, com base em sua taxa metabólica basal (TMB). Tal método permite a extrapolação de doses previamente definidas através de estudos farmacocinéticos em uma determinada espécie, para um indivíduo de outra espécie, e pode ser denominado "extrapolação alométrica interespecífica". O emprego da extrapolação alométrica para a proposição de protocolos terapêuticos racionais é um conceito relativamente recente. GIBBONS, POKRAS & SEDGWICK (1988), SEDGWICK (1988a,b), SEDGWICK & POKRAS (1988), SEDGWICK, POKRAS & KAUFMAN (1990), MADER (1991), SEDGWICK (1991), POKRAS, SEDGWICK & KAUFMAN (1992), JOHNSON *et al.* (1993), FOWLER (1993), SEDGWICK (1993), HARRISON (1994), MARTIN & SEDGWICK (1994), QUESENBERRY & HILLYER (1994), SEDGWICK (1994), TIMM, PICTON & TYLMAN (1994), JACOBSON (1995), PACHALY *et al.* (1995), PACHALY & BRITO (1995), PACHALY, BRITO & LACERDA (1995a), PACHALY, BRITO & LACERDA (1995b), PACHALY, BRITO & LANGE (1995), PACHALY, BRITO & MANGINI (1995), PACHALY, BRITO & SILVA (1995), BRITO, PACHALY & KASECKER (1995a,b,c), BRITO, PACHALY & LACERDA (1995), SEDGWICK & BORKOWSKI (1996), PACHALY & BRITO (1996a,b), PACHALY *et al.* (1996b,c), DORRESTEIN (1997), GAMBLE *et al.* (1997), HEARD (1997) e PACHALY *et al.* (1997) indicam o método para

cálculo de doses de drogas para animais selvagens, enquanto COSTA, PACHALY & BRITO (1995) e PACHALY *et al.* (1996a) indicam-no para animais domésticos.

Determinados roedores apresentam porte e valor que justificam cuidados especiais. Castores, porcos-espinhos africanos, capivaras, pacas e cutias são freqüentemente expostos em parques zoológicos, e são animais que têm longa expectativa de vida, quando adequadamente manejados, representando considerável investimento por parte das instituições que os mantêm. Muitos deles são listados como espécies ameaçadas de extinção, demandando portanto cuidados médicos individuais. Como em outras espécies selvagens, o uso de meios farmacológicos para a contenção dos roedores é fundamental para seu manejo e realização de procedimentos médicos.

Não existe, na literatura, uma revisão abrangente e profunda da contenção farmacológica de roedores selvagens. Contudo, artigos descrevem o uso de vários agentes anestésicos e sedativos. Muitos deles, porém, são produzidos por autores interessados no uso de determinado roedor como modelo para pesquisa, baseados geralmente na doença ou parâmetro fisiológico em estudo, mas raramente na técnica anestesiológica empregada. A falta de conhecimento prévio em anestesia comparativa leva estes investigadores a aceitar e recomendar protocolos anestésicos muito distantes do ideal. Os mesmos pesquisadores, geralmente, aceitam taxas de mortalidade e tempos de recuperação que seriam inadmissíveis numa situação clínica (STOSKOPF, 1979).

Com respeito aos roedores sul-americanos, existem alguns estudos referente à utilização de drogas sedativas e anestésicas em capivaras (*Hydrochaeris hydrochaeris*) (STOSKOPF, 1979), chinchilas (*Chinchilla laniger*) (MORGAN *et al.*, 1981), ratões-do-banhado (*Myocastor coypus*) (BÓ *et al.*, 1994), pacas (*Agouti paca*) (PACHALY, 1991; PACHALY, 1992c; PACHALY, 1996) e cutias (*Dasyprocta* spp.) (BACHER, POTKAY & BAAS, 1976; CORRÊA & FEDULLO, 1992; PACHALY, 1992a; PACHALY & BRITO, 1995), todos roedores característicos da fauna neotropical. Tais trabalhos, porém, em sua grande maioria, recomendam o emprego de drogas com base apenas em observações de uma pequena casuística, com doses calculadas de modo empírico.

A cutia de ocorrência natural no sul do Brasil é *Dasyprocta azarae*. Em 1991 foi implantado na cidade de Curitiba, Estado do Paraná, um criadouro científico que se dedica à criação desta espécie. Tal criação faz parte de um projeto que tem a finalidade de reposição de algumas espécies da fauna nativa da região de Curitiba, que sofreram extinção local, em função da ocupação urbana. O criadouro está instalado nos fundos da área denominada Capão da Imbuia, um típico bosque de nascente com caráter selvático, localizado no bairro ao qual deu nome, situado a dez quilômetros do

marco zero do Município de Curitiba, em direção leste (LANGE, 1998). Os exemplares de *Dasyprocta azarae* ali nascidos e criados destinaram-se primeiramente ao povoamento dos parques da cidade, sendo os excedentes enviados para outras áreas naturais da região metropolitana.

Em função de características comportamentais e biológicas específicas, a manipulação de exemplares de *Dasyprocta azarae* em parques zoológicos e criadouros é bastante difícil. Mesmo quando habituados aos tratadores e às condições de cativeiro, tais animais são bastante susceptíveis ao estresse, reagindo energicamente e com grandes riscos de se ferirem. Assim, da mesma maneira que a grande maioria dos roedores selvagens, as cutias podem exigir o emprego de meios farmacológicos de contenção, para que possam ser manejadas.

Com base nos fatos citados, decidiu-se realizar este estudo, com o objetivo principal de definir um método de trabalho que, com base na extrapolação alométrica interespecífica de doses previamente definidas de drogas para outra espécie, permita a definição de um protocolo adequado para a contenção farmacológica de *Dasyprocta azarae*. Buscou-se um método capaz de garantir a segurança tanto do animal quanto da equipe de trabalho, contribuindo para as condições de estudo, manejo e tratamento deste animal no criadouro onde se realizou o estudo, bem como em quaisquer outros criadouros, parques zoológicos e reservas de vida selvagem. Adicionalmente, buscou-se um maior conhecimento dos aspectos biomédicos de *Dasyprocta azarae*, por meio da obtenção de dados referentes a temperatura retal, frequência cardíaca e frequência respiratória dos animais submetidos à contenção farmacológica.

Após ampla revisão bibliográfica, e realização de experimentos preliminares, optou-se pelo emprego da associação de um agente anestésico dissociativo, o cloridrato de cetamina, a um sedativo com propriedades analgésicas e miorrelexantes, agonista de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , o cloridrato de xilazina, e um agente anticolinérgico, o sulfato de atropina. Uma vez que a extrapolação alométrica de doses deriva de um método matemático bastante complexo, objetivou-se definir um método simplificado para os cálculos, de maneira a possibilitar seu emprego rotineiro em zoológicos, criadouros de animais selvagens e pesquisas de campo.

## II. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ORDEM RODENTIA

A ordem RODENTIA é a maior ordem da classe MAMMALIA, compreendendo aproximadamente 1.700 espécies, distribuídas em três sub-ordens (Sciuromorpha, Myomorpha e Hystricomorpha), 32 famílias e 352 gêneros (WALLACH & BOEVER, 1983; CLARK & OLFERT, 1986; WOODS, 1992). Os membros da ordem RODENTIA são mamíferos de distribuição geográfica cosmopolita que, a partir da época Eocena do período Terciário (era Cenozóica), estabeleceram-se na América do Sul. Diversificaram-se de tal forma que, atualmente, se pode afirmar que os maiores e mais díspares destes animais estão entre os componentes da fauna neotropical (FUENTE, 1985).

As diversas espécies desta ordem apresentam extrema variabilidade, mas basicamente caracterizam-se pela presença de dois grandes dentes incisivos superiores e dois inferiores. Estes dentes crescem de modo contínuo, e possuem uma superfície externa mais dura que a interna, de maneira que o desgaste contínuo mantém os bordos dentários constantemente afiados. Os caninos são ausentes, existindo um espaço livre entre os incisivos e os pré-molares, denominado diástema, que permite o acúmulo, na boca, de certa quantidade de alimento que sofrerá a ação dos molares. A constituição anatômica de suas articulações têmporo-mandibulares é tal que permite ampla movimentação lateral da mandíbula (SILVA, 1984).

Entre os roedores mais característicos da fauna neotropical encontram-se as cutias (gênero *Dasyprocta*) e as pacas (gênero *Agouti*), incluídas conjuntamente por alguns autores na família *Dasyproctidae* (NOWAK & PARADISO, 1983; SILVA, 1984; DEUTSCH & PUGLIA, 1988). Há contudo, autores que classificam-nas em duas famílias distintas, *Dasyproctidae* e *Agoutidae* (CABRERA, 1961; HONACKI, KINMAN & KOEPPL, 1982; EISENBERG, 1989; BORGES, 1989; MARGARIDO, 1989; EMMONS, 1990).

## 2.2 ASPECTOS DA BIOLOGIA DE *Dasyprocta azarae*

### 2.2.1 Classificação sistemática

A classificação sistemática de *Dasyprocta azarae*, segundo WOODS (1992), é a seguinte:

- Classe MAMMALIA
- Ordem RODENTIA
- Sub-Ordem Hystricognathi
- Família *Dasyproctidae*
- Gênero *Dasyprocta* Illiger, 1811. Prodr. Syst. Mamm. Avium., p. 93.
- *Dasyprocta azarae* Lichtenstein, 1823. Verz. Doublet. Zool. Mus. Berlin, p.3.
  
- Sinonímia: *acuti*, *aurea*, *catrinae*, *caudata*, *feliccia*, *paraguayensis*.

### 2.2.2 Distribuição geográfica

O gênero *Dasyprocta* ocorre nas Américas Central e do Sul (HONACKI, KINMAN & KOEPPL, 1982; EMMONS, 1990). A localidade típica de *Dasyprocta azarae* é o Estado de São Paulo (WOODS, 1992), sendo a espécie encontrada, no Brasil, em Minas Gerais, São Paulo, Mato Grosso do Sul, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Ocorre também no Paraguai, nordeste da Argentina e leste da Bolívia (LANGE & JABLONSKI, 1981; DEUTSCH & PUGLIA, 1988; WOODS, 1992).

### 2.2.3 Identificação

*Dasyprocta azarae* tem pelagem áspera e dura. Seu dorso é coberto por pêlos marrom-alaranjados, variando para marrom-amarelado na região ventral. Na face inferior da mandíbula e do pescoço, os pêlos são claros, quase brancos. Sua cabeça é alongada, com pequenas orelhas arredondadas. O comprimento médio, do focinho à base da cauda, é de 50 cm. A altura média é de 23 cm e o peso varia entre 2 e 4 kg (DEUTSCH & PUGLIA, 1988; MARGARIDO, 1989; BORGES, 1989; EMMONS, 1990). Seus nomes vulgares são "cutia" e "cutia amarela" (DEUTSCH & PUGLIA, 1988).

A cauda é vestigial, os membros torácicos são bem mais curtos que os pélvicos, e cada membro apresenta cinco dedos. Nos membros torácicos o quinto dedo é bastante reduzido, e nos membros pélvicos os três dedos centrais são mais desenvolvidos, sendo o médio o mais comprido (CABRERA & YEPES, 1940). Segundo MARGARIDO (1989), *Dasyprocta azarae*, como outros roedores, mostra quatro dedos nas pegadas dianteiras, e três dedos nas pegadas traseiras.

A fórmula dentária da família *Dasyproctidae* é I 1/1, C 0/0, PM 1/1, M 3/3, totalizando 10 dentes em cada arcada (EISENBERG, 1989).

#### 2.2.4 Aspectos de história natural

*Dasyprocta azarae* é um animal tímido e atento ao menor sinal de perigo. Frente a um inimigo, eriça os pêlos dorsais, da mesma forma que diversos outros roedores. Corre com grande velocidade, ocultando-se habilmente em tocas (DEUTSCH & PUGLIA, 1988), que constrói sob raízes e elevações do terreno (WEIR, *apud* NOWAK & PARADISO, 1983). Tem hábitos solitários, podendo ser também encontrada em pares ou pequenos grupos familiares. A expectativa de vida, em cativeiro, é de 18 anos (DEUTSCH & PUGLIA, 1988). Trata-se de um animal terrícola e, em áreas pouco perturbadas pela ocupação humana, de atividade diurna. Vive em florestas ou capoeiras, e alimenta-se de frutos, sementes e vegetais suculentos (SILVA, 1984).

Segundo WEIR (*apud* NOWAK & PARADISO, 1983) as fêmeas têm ciclo estral de 34 dias, em média, o período gestacional varia de 104 a 120 dias, e as ninhadas são formadas por um ou dois filhotes, sendo três um número raro. LANGE (1998) estudou diversos parâmetros reprodutivos de *Dasyprocta azarae* e, segundo o autor, as fêmeas atingem a maturidade sexual aos  $325 \pm 104,33$  dias de vida, e os machos, aos  $266 \pm 14,85$  dias. O tempo de gestação é de 103 dias, o intervalo entre partos é de  $428 \pm 104,33$  dias, e o número de filhotes por ninhada é  $2,06 \pm 0,69$ .



## 2.3 CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA

### 2.3.1 Farmacologia

#### 2.3.1.1 Sulfato de atropina

As drogas anticolinérgicas, ou parassimpaticolíticas, devem sempre ser incluídas como parte do regime pré-anestésico (SOMA & PENNEY, 1975). Delas, a atropina, obtida a partir da planta *Atropa belladonna*, é a mais freqüentemente utilizada, sob a forma de sulfato (MASSONE, 1988). Em anestesiologia, o sulfato de atropina é empregado com a finalidade de reduzir secreções do trato respiratório e das glândulas salivares, bem como para inibir os efeitos da estimulação vagal sobre os sistemas respiratório e cardiovascular (SOMA, 1971; SOMA & PENNEY, 1975). Age bloqueando o estímulo vagal induzido por respostas reflexas à tração de vísceras, à estimulação laríngea direta e o induzido por diversos agentes anestésicos e pré-anestésicos (SOMA & PENNEY, 1975; HOLZ, HOLZ & BARNETT, 1994). O sulfato de atropina é um antagonista competitivo das ações da acetilcolina, com a qual compete por um sítio comum de ligação no receptor muscarínico (YAMAMURA & SNIDER *apud* BROWN & TAYLOR, 1996). Tem também uma ação broncodilatadora, relaxando a musculatura lisa bronquial e traqueal, aumentando assim o espaço morto anatômico, mas não produz alterações importantes na pressão sanguínea (SOMA & PENNEY, 1975). Diminui o peristaltismo, reduz a atividade secretora do trato digestivo (MASSONE, 1988) e, em muitas espécies animais, produz midríase (SOMA & PENNEY, 1975).

Uma vez injetado no organismo, o sulfato de atropina é em parte destruído no fígado por hidrólise enzimática através da atropina-esterase, sendo o restante excretado de forma intacta pelos rins (MASSONE, 1988).

A droga tem sabor amargo, a  $DL_{50}$  para ratos é de 622 mg/kg e suas principais características físico-químicas são: peso molecular 694,82 Daltons (D); ponto de fusão 190-194 graus Celsius ( $^{\circ}C$ ); pH 5,4 e fórmula molecular  $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S$  (MASSONE, 1988).

Na contenção de animais selvagens por meios químicos, o emprego do sulfato de atropina é indicado na prevenção dos processos de bradicardia e hipotensão comumente provocados pelo emprego de tranqüilizantes e sedativos, bem como para evitar a sialorréia e o excesso de secreções bronco-pulmonares (PACHALY, 1992b; HOLZ, HOLZ & BARNETT, 1994; PACHALY, 1995).

### 2.3.1.2 Cloridrato de xilazina

O cloridrato de xilazina, desenvolvido na década de 60, foi primeiro agonista para receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  empregado clinicamente em medicina veterinária (JALANKA, 1993). Sua fórmula molecular é  $C_{12}H_{16}N_2SHCl$ , o peso molecular é de 256,8 D e o ponto de fusão encontra-se entre 164 e 167°C (MASSONE, 1988). No Brasil, encontram-se preparações comerciais na concentração de 20,0 mg/ml (solução a 2,0%).

A droga é bastante utilizada em animais selvagens, tanto como agente isolado de sedação ou imobilização (JORGENSEN *et al.*, 1991; KOCK, 1991; TRANQUILLI & BENSON, 1992; WIESNER, 1993; ANCRENAZ, 1994; HAIGH & GATES, 1995; KOCK *et al.*, 1995; MILLSPAUGH *et al.*, 1995; GABOR, HELLGREN & SILVY, 1997; SWEITZER *et al.*, 1997), quanto, mais comumente, para moderar os efeitos de ciclohexilaminas (NAVARRO & FRIEDMAN, 1975; BACHER, POTKAY & BAAS, 1976; CULLEN & JONES, 1977; STEPHENSON, BLEVINS & CHRISTIE, 1978; KAPLAN, 1979; SEDGWICK, 1979; SEDGWICK, 1980; WRIGHT, 1982; MEYER-JONES, BOOTH & McDONALD, 1983; WALLACH & BOEVER, 1983; FIALHO, 1985; FOWLER, 1986; LÉONARD, 1986; ALLERT & ADAMS, 1987; THURMON & BENSON, 1987; WHITE & FIELD, 1987; WIXSON *et al.*, 1987a; MASSONE, 1988; MANDSAGER & RAFFE, 1989; SCHUCHMAN, 1989; BELANT, 1991; PLUMB, 1991; BELANT, 1992; HASKINS, 1992; KLIDE, 1992; TRAVAINI *et al.*, 1992; JALANKA, 1993; ARNEMO, MOE & SOLI, 1994; BÓ *et al.*, 1994; FERRERAS *et al.*, 1994; GARNER & ADDISON, 1994; HOLZ, HOLZ & BARNETT, 1994; PACHALY, 1994a; SPELMAN *et al.*, 1994; AESCHBACHER, 1995; ARNEMO & SOLI, 1995; BAILEY *et al.*, 1995; BELTRÁN & TEWES, 1995; MATTHEWS, PETRINI & WOLFF, 1995; MUIR & HUBBEL, 1995; PACHALY, 1995; BELANT, 1996; HEARD, BEALE & OWENS, 1996; NICHOLLS *et al.*, 1996; OSOFSKY, McNUTT & HIRSCH, 1996; PACHALY, 1997; SLEEMAN, STEVENS & RAMSAY, 1997).

Após injeção intramuscular ou subcutânea, o fármaco é rapidamente absorvido, sofrendo metabolização hepática relativamente rápida, e excreção urinária (MUIR & HUBBEL, 1995).

### 2.3.1.2.1 Efeitos sobre o sistema nervoso central

O cloridrato de xilazina é classificado como um sedativo analgésico, com propriedades miorrelaxantes (TRANQUILI & THURMON, 1984; MASSONE, 1988; PLUMB, 1991; MUIR & HUBBEL, 1995; PACHALY, 1995). Seus efeitos são aditivos, quando em combinação com outras drogas depressoras e analgésicas usadas para produzir contenção química ou anestesia geral (PLUMB, 1992; MUIR & HUBBEL, 1995; PACHALY, 1995).

Segundo PLUMB (1991) e MUIR & HUBBEL (1995), a droga produz depressão do SNC por estimular os receptores pré-sinápticos  $\alpha_2$  centrais e periféricos, o que diminui a liberação de noradrenalina nas terminações nervosas sinápticas, tanto a nível central quanto periférico. Como resultado desta estimulação, ocorre uma diminuição no fluxo simpático do SNC, e também nos níveis circulantes de catecolaminas e outras substâncias relacionadas com o estresse. De acordo com MUIR & HUBBEL (1995), a seletividade comparativa do cloridrato de xilazina para receptores  $\alpha_2$ , *versus* receptores  $\alpha_1$ , é de 160:1.

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

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

Os efeitos sobre o SNC podem ser antagonizados por antagonistas dos receptores  $\alpha_2$ , como ioimbina, tolazolina e atipamezole (PLUMB, 1991; JALANKA, 1993; MUIR & HUBBEL, 1995).

### 2.3.1.2.2 Efeitos cardio-pulmonares

Segundo PLUMB (1991); HOLZ, HOLZ & BARNETT (1994); MUIR & HUBBEL (1995) e PACHALY (1995), em função de diminuição da atividade simpática e de aumento da atividade parassimpática, ocorre redução da frequência cardíaca, e pode haver bradicardia sinusal ou bloqueio atrio-ventricular de primeiro ou segundo grau. Já o bloqueio atrio-ventricular completo, de terceiro grau, raramente ocorre. O rendimento

cardíaco pode diminuir em 30 a 50%, coincidindo com o decréscimo na frequência cardíaca e o aumento na resistência vascular periférica. De acordo com MUIR & HUBBEL (1995), observa-se inicialmente uma elevação na pressão sanguínea e, a seguir, a pressão sangüínea cai abaixo dos valores de controle, em função do decréscimo na atividade simpática do SNC. Tais propriedades hipotensoras, segundo MASSONE (1988), tornam o emprego da droga desaconselhável em pacientes de alto risco. Tanto a hipotensão quanto a bradicardia supracitada, contudo, podem ser controladas de maneira eficiente mediante o emprego concomitante do sulfato de atropina (PLUMB, 1991; HOLZ, HOLZ & BARNETT, 1994; PACHALY, 1995).

O cloridrato de xilazina deprime os centros respiratórios em nível central, diminuindo sua sensibilidade e aumentando o limiar a aumentos na PCO<sub>2</sub>. Quando administrado em grandes doses, por via intravenosa, diminui também o volume tidal e a frequência respiratória, com um aumento global no volume minuto (PLUMB, 1991; MUIR & HUBBEL, 1995).

#### 2.3.1.2.2 Efeitos sobre o sistema gastrintestinal

Observa-se supressão da salivação, das secreções gástricas e da motilidade gastrintestinal, e depressão do reflexo de deglutição, bem como emese, especialmente em cães e gatos (MUIR & HUBBEL, 1995). A droga suprime a liberação de insulina, por estimulação pré-sináptica dos receptores  $\alpha_2$  no pâncreas, o que resulta em aumento na concentração plasmática de glicose, e glicosúria (JALANKA, 1993; MUIR & HUBBEL, 1995).

#### 2.3.1.3 Cloridrato de cetamina

As ciclohexaminas levam a um estado anestésico denominado "anestesia dissociativa". São capazes de induzir anestesia por interrupção do fluxo de informação das porções inconscientes para as porções conscientes do encéfalo, ao invés de deprimir de modo generalizado todos os centros encefálicos (WRIGHT, 1982).

Os principais estudos realizados com os anestésicos dissociativos originais, ciclohexilamina e fenciclidina, indicaram inadequação dessas drogas, em função da ocorrência de efeitos psicotomiméticos e períodos de recuperação muito prolongados.

A cetamina foi sintetizada em 1963, com a finalidade de evitar os efeitos colaterais observados, principalmente com o uso da fenciclidina, mantendo porém os efeitos positivos da anestesia dissociativa (WRIGHT, 1982). Sua utilização tornou-se extremamente popular em Medicina Veterinária, tanto de modo isolado quanto em combinação com outras drogas, para grande variedade de espécies domésticas e selvagens (KAYAMA & IWAMA, 1972; NAVARRO & FRIEDMAN, 1975; SOMA & PENNEY, 1975; BACHER, POTKAY & BAAS, 1976; CULLEN & JONES, 1977; SAWYER, EVANS & De YOUNG, 1977; STEPHENSON, BLEVINS & CHRISTIE, 1978; KAPLAN, 1979; SEDGWICK, 1979; STOSKOPF, 1979; SEDGWICK, 1980; MORGAN *et al.*, 1981; WHITE, WAY & TREVOR, 1982; WRIGHT, 1982; MEYER-JONES, BOOTH & McDONALD, 1983; WALLACH & BOEVER, 1983; GUITIN, 1984; KIRKWOOD & WATHES, 1984; STELLA, CRESCENTI & TORRI, 1984; FIALHO, 1985; CLARK & OLFERT, 1986; FOWLER, 1986; LÉONARD, 1986; ALLERT & ADAMS, 1987; PARK *et al.*, 1987; THURMON & BENSON, 1987; WHITE & FIELD, 1987; WIXSON *et al.*, 1987a; MASSONE, 1988; SEDGWICK, 1988; DUNDEE, 1989; MANDSAGER & RAFFE, 1989; REICH & SILVAY, 1989; SCHUCHMAN, 1989; BELANT, 1991; PLUMB, 1991; BELANT, 1992; FINCK & NGAI, 1992; HARTSFIELD, 1992; HASKINS, 1992; KLIDE, 1992; PACHALY, 1992b; TRAVAINI *et al.*, 1992; JALANKA, 1993; ARNEMO, MOE & SOLI, 1994; BÓ *et al.*, 1994; FERRERAS *et al.*, 1994; GARNER & ADDISON, 1994; HOLZ, HOLZ & BARNETT, 1994; NORMENT, ELLIOTT & COSTELLO, 1994; PACHALY, 1994a; SEPÚLVEDA, OCHOA-ACUÑA & McLAUGHLIN, 1994; SPELMAN *et al.*, 1994; AESCHBACHER, 1995; ARNEMO & SOLI, 1995; BAILEY *et al.*, 1995; BELTRÁN & TEWES, 1995; MATTHEWS, PETRINI & WOLFF, 1995; MUIR & HUBBEL, 1995; PACHALY, 1995; BELANT, 1996; HEARD, BEALE & OWENS, 1996; NICHOLLS *et al.*, 1996; OSOFSKY, McNUTT & HIRSCH, 1996; PACHALY, 1996; SILLERO-ZUBIRI, 1996; PACHALY, 1997; SLEEMAN, STEVENS & RAMSAY 1997).

A cetamina é apresentada sob a forma de cloridrato. Suas propriedades físicas e químicas, segundo WRIGHT (1982), MASSONE (1988) e REICH & SILVAY (1989), são as seguintes: é um pó cristalino, que forma solução aquosa límpida, incolor e estável ao meio ambiente. Tem peso molecular de 237,74 D; ponto de fusão de 262-263°C e pH 3,5 a 5,5. Sua designação química é 2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona e sua fórmula molecular é C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO. Pertence ao grupo das ciclohexanonas e é quimicamente relacionada à ciclohexilamina, à fenciclidina e à tiletamina. Apresenta dois isômeros, (+)cetamina e (-)cetamina, que diferem na potência anestésica, nos efeitos eletro-encefalográficos e na incidência de "reações de

despertar". O preparado racêmico comercial contém igual concentração de ambos os isômeros. Uma vez injetado no organismo, o cloridrato de cetamina é metabolizado no fígado e eliminado por via renal. No Brasil, as preparações comerciais existentes são soluções a 5,0% (50 mg/ml) e a 10,0% (100 mg/ml), com cloreto de benzetônio como preservativo.

#### 2.3.1.3.1 Efeitos sobre o sistema nervoso central

##### 2.3.1.3.1.1 Analgesia e anestesia

A analgesia e anestesia obtidas com o emprego do cloridrato de cetamina devem-se a modificações induzidas pela droga na reatividade do sistema nervoso aos impulsos nociceptivos. Isto ocorre possivelmente por interferência na transmissão destas informações a centros encefálicos mais altos (WHITE, WAY & TREVOR, 1982). Ao contrário do que ocorre com analgésicos narcóticos, na analgesia obtida com a utilização do cloridrato de cetamina não se observam hipnose e depressão generalizada do sistema nervoso central, havendo preservação dos reflexos protetores (SOMA, 1971).

Três diferentes teorias procuram esclarecer os efeitos analgésicos e anestésicos do cloridrato de cetamina. A somatória das proposições das três teorias possibilita a compreensão dos mecanismos pelos quais o cloridrato de cetamina induz analgesia e anestesia.

A primeira teoria propõe que exista afinidade do cloridrato de cetamina por receptores opiáceos (FINCK & NGAI, 1982; WHITE, WAY & TREVOR, 1982 ; WRIGHT, 1982; STELLA, CRESCENTI & TORRI, 1984; THURMON & BENSON, 1987; REICH & SILVAY, 1989; HASKINS, 1992). Estes receptores são encontrados em praticamente todos os locais onde há ação do sistema nociceptivo e de suas sinapses: na medula espinhal e no encéfalo, mais especificamente na substância gelatinosa do corno posterior da medula; substância cinzenta periaquedutal, onde localizam-se tratos da formação reticular que inibem informações sensoriais dos tratos espinotalâmicos; núcleos talâmicos; sistema límbico e hipotálamo (REICH & SILVAY, 1989; HASKINS, 1992). Comprovando esta teoria, a administração de naloxona, um antagonista de drogas narcóticas opióides, propicia a reversão parcial dos efeitos anestésicos do cloridrato de cetamina (FINCK & NGAI, 1982; WRIGHT, 1982; STELLA, CRESCENTI & TORRI, 1984). Segundo HASKINS (1992), a interação do cloridrato de cetamina com

receptores opiáceos modifica a permeabilidade de canais iônicos da membrana neuronal, inibindo tanto a despolarização da membrana, por aumento da condutância ao potássio, quanto a liberação de neurotransmissores, por diminuição da condutância ao cálcio. Aparentemente por maior afinidade com estes receptores opiáceos, o isômero (+)cetamina produz níveis mais efetivos de anestesia do que o isômero (-)cetamina (FINCK & NGAI, 1982; REICH & SILVAY, 1989).

A segunda teoria propõe que o cloridrato de cetamina inibiria a ação de neurotransmissores excitatórios medulares (acetilcolina e L-glutamato) e encefálicos (acetilcolina e N-metil-aspartato) (REICH & SILVAY, 1989; HASKINS, 1992), e modificaria o "turnover" encefálico da acetilcolina, através de interação direta com a acetilcolinesterase (WHITE, WAY & TREVOR, 1982). Comprovando esta teoria, a mecamilamina, um bloqueador de receptores nicotínicos, antagoniza a anestesia pelo cloridrato de cetamina (MEYER JONES, BOOTH & Mc DONALD, 1983), ao passo que a neostigmina e a fisostigmina, inibidores da acetilcolinesterase, potencializam-na, aumentando o tempo de ação da droga (WRIGHT, 1982).

Finalmente, a terceira teoria propõe que a ação antinociceptiva do cloridrato de cetamina pode envolver outros sistemas neuronais pelo estímulo da ação da noradrenalina e serotonina (REICH & SILVAY, 1989) e da dopamina (MEYER JONES, BOOTH & Mc DONALD, 1983). Corroborando esta teoria, o bloqueio de receptores para noradrenalina e serotonina atenua a ação analgésica do cloridrato de cetamina (REICH & SILVAY, 1989) e a pimozida, agente antidopaminérgico, antagoniza o efeito anestésico do cloridrato de cetamina (MEYER JONES, BOOTH & Mc DONALD, 1983).

#### 2.3.1.3.1.2 Efeitos eletroencefalográficos

Estudos com eletroencefalograma (EEG) demonstram "depressão" de vias talamoneocorticais pelo cloridrato de cetamina, com produção de ondas delta hiper-sincrônicas, e "ativação" concomitante do sistema límbico. Estes fatos levaram à proposição do cloridrato de cetamina como droga anestésica "dissociativa" (DOMINO, CHODOFF & CORSSSEN, 1965). Posteriormente demonstrou-se atividade excitatória no tálamo e no sistema límbico, sem evidências de padrão epileptiforme no córtex (KAYAMA & IWAMA, 1972). Administrado por via intravenosa, o cloridrato de cetamina produz aumento da amplitude das ondas rápidas de baixa voltagem no córtex visual e sensoriomotor e, a seguir, substituição das ondas teta contínuas do hipocampo por atividade dessincronizada. Mais tarde aparecem surtos de atividade convulsiva em

neocórtex e hipocampo. Estes achados indicam que o efeito do cloridrato de cetamina é a estimulação do neocórtex, hipocampo e outros núcleos subcorticais, podendo até induzir atividade convulsiva (KAYAMA & IWAMA, 1972). Tal atividade pode ser minimizada ou evitada com a utilização concomitante de tranqüilizantes fenotiazínicos (SOMA & PENNEY, 1975; SAWYER, EVANS & De YOUNG, 1977; SEDGWICK, 1979; STOSKOPF, 1979; SEDGWICK, 1980; WRIGHT, 1982; MEYER JONES, BOOTH & McDONALD, 1983; WALLACH & BOEVER, 1983; GUITIN, 1984; CLARK & OLFERT, 1986; FOWLER, 1986; SEDGWICK, 1988; MANDSAGER & RAFFE, 1989; HARTSFIELD, 1992; PACHALY, 1992b), cloridrato de xilazina (SEDGWICK, 1979; WRIGHT, 1982) e diazepam (SEDGWICK, 1979; STOSKOPF, 1979; WRIGHT, 1982; FOWLER, 1986).

Adicionalmente, KAYAMA & IWAMA (1972) demonstraram que existe correlação entre os sinais clínicos obtidos após a administração do cloridrato de cetamina e os resultados do EEG. Os "sinais motores" correspondem à estimulação do núcleo caudado, extrapiramidal, com ondas hiperssincrônicas; a "perda de consciência" corresponde à atividade convulsiva cortical eletrográfica e as "reações de despertar" à excitação do sistema límbico.

O cloridrato de cetamina é considerado um agente anestésico do tipo "dissociativo", produzindo diferentes efeitos eletrofisiológicos em diferentes partes do sistema nervoso central. Compromete importantes áreas de associação da informação nociceptiva, deprimindo o sistema talamoneocortical e estimulando o sistema límbico e a substância reticular (STOSKOPF, 1979). Desta forma, interfere na continuidade do fluxo das informações nociceptivas aos centros encefálicos mais altos, onde se tornariam conscientes (WRIGHT, 1982; FINCK & NGAI, 1982).

#### 2.3.1.3.1.3 Efeitos neuromusculares

O cloridrato de cetamina induz a ocorrência de catalepsia, estado caracterizado por graus variáveis de rigidez muscular (BECK, 1976; SAWYER, EVANS & De YOUNG, 1977), com hipertonia, rigidez em extensão de membros e opistótono (MEYER JONES, BOOTH & McDONALD, 1983). Podem ocorrer movimentos mioclônicos e contrações musculares esporádicas, não relacionados com estímulos dolorosos (WHITE, WAY & TREVOR, 1982; MEYER JONES, BOOTH & McDONALD, 1983), os quais podem ser minimizados com a utilização de drogas como os agonistas de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  (SEDGWICK, 1979; SEDGWICK, 1980; WRIGHT, 1982;



FOWLER, 1986; PLUMB, 1991; PACHALY, 1994a, 1995; MUIR & HUBBEL, 1995. A administração prévia ou concomitante de agonistas de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , como cloridrato de xilazina, cloridrato de detomidina e cloridrato de medetomidina, produz miorelaxamento em animais medicados com o cloridrato de cetamina ou outros anestésicos dissociativos (NAVARRO & FRIEDMAN, 1975; BACHER, POTKAY & BAAS, 1976; CULLEN & JONES, 1977; STEPHENSON, BLEVINS & CHRISTIE, 1978; KAPLAN, 1979; MEYER-JONES, BOOTH & McDONALD, 1983; WALLACH & BOEVER, 1983; FIALHO, 1985; FOWLER, 1986; LÉONARD, 1986; ALLERT & ADAMS, 1987; THURMON & BENSON, 1987; WHITE & FIELD, 1987; WIXSON *et al.*, 1987a; MASSONE, 1988; MANDSAGER & RAFFE, 1989; SCHUCHMAN, 1989; BELANT, 1991; PLUMB, 1991; BELANT, 1992; HASKINS, 1992; KLIDE, 1992; TRAVAINI *et al.*, 1992; WRIGHT, 1992; JALANKA, 1993; ARNEMO, MOE & SOLI, 1994; BÓ *et al.*, 1994; FERRERAS *et al.*, 1994; GARNER & ADDISON, 1994; HOLZ, HOLZ & BARNETT, 1994; PACHALY, 1994a; SPELMAN *et al.*, 1994; AESCHBACHER, 1995; ARNEMO & SOLI, 1995; BAILEY *et al.*, 1995; BELTRÁN & TEWES, 1995; MATTHEWS, PETRINI & WOLFF, 1995; MUIR & HUBBEL, 1995; PACHALY, 1995; BELANT, 1996; HEARD, BEALE & OWENS, 1996; NICHOLLS *et al.*, 1996; OSOFSKY, McNUTT & HIRSCH, 1996; PACHALY, 1997; SLEEMAN, STEVENS & RAMSAY, 1997).

Os felinos apresentam movimentos lentos de cabeça e permanecem com os olhos abertos. Observa-se nistagmo lento e dilatação pupilar, com reflexos fotomotores e corneanos preservados (SOMA, 1975; MEYER JONES, BOOTH & McDONALD, 1983). Em diversas espécies ocorre salivação abundante, que pode ser controlada com a utilização do sulfato de atropina (STUNKARD & MILLER, 1974; BECK, 1976; WRIGHT, 1982; FOWLER, 1986; WHITE & FIELD, 1987; PACHALY, 1992b; HOLZ, HOLZ & BARNETT, 1994; PACHALY, 1995).

Alguns dos sinais descritos, como opistótono, movimentos de cabeça e estiramento das extremidades, podem ser devidos à excitação do sistema motor extrapiramidal (núcleo caudado) (KAYAMA & IWAMA, 1972). A ação pós-sináptica direta do cloridrato de cetamina, produzindo desequilíbrio na função dos receptores dopaminérgicos e muscarínicos, ou sua interferência com a ligação do cálcio e seus fluxos após a ativação por acetilcolina, também explicaria os efeitos sobre a musculatura esquelética (MEYER JONES, BOOTH & McDONALD, 1983; REICH & SILVAY, 1989), bem como o aumento das ações neuromusculares da succinilcolina, D-tubocurarina e pancurônio (MEYER JONES, BOOTH & McDONALD, 1983). Outros neurotransmissores, como a serotonina, podem estar envolvidos, uma vez que a

administração de agentes anti-serotoninicos bloqueia estes efeitos (MEYER JONES, BOOTH & McDONALD, 1983).

#### 2.3.1.3.1.4 Efeitos sobre a consciência

A administração do cloridrato de cetamina induz à perda de consciência, que pode ser atribuída à atividade convulsiva eletrográfica, de modo semelhante ao que ocorre nas convulsões do tipo "pequeno mal" (KAYAMA & IWAMA, 1972). Existem também evidências da interação do cloridrato de cetamina com receptores opiáceos como causa de perda de consciência. Isto foi demonstrado nos estudos de STELLA, CRESCENTI & TORRI (1984), onde um menor número de indivíduos pré-medicados com naloxona apresentou este efeito após a administração do cloridrato de cetamina.

#### 2.3.1.3.1.5 "Reações de despertar"

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

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

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

minimizados com a combinação do cloridrato de cetamina a tranqüilizantes fenotiazínicos (SOMA & PENNEY, 1975; SAWYER, EVANS & De YOUNG, 1977; SEDGWICK, 1979; STOSKOPF, 1979; SEDGWICK, 1980; WRIGHT, 1982; MEYER JONES, BOOTH & McDONALD, 1983; WALLACH & BOEVER, 1983; GUITIN, 1984; CLARK & OLFERT, 1986; FOWLER, 1986; SEDGWICK, 1988; MANDSAGER & RAFFE, 1989; HARTSFIELD, 1992; PACHALY, 1992b), cloridrato de xilazina (WRIGHT, 1982; WALLACH & BOEVER, 1983), e diazepam (STOSKOPF, 1979).

#### 2.3.1.3.2 Efeitos sobre o sistema cardiovascular

O cloridrato de cetamina estimula o coração de animais clinicamente normais, aumentando a frequência cardíaca e o rendimento cardíaco, bem como exercendo ação vasoconstritora periférica, elevando assim a pressão arterial. Estes efeitos são provavelmente indiretos, combinando ação inibitória na inervação parassimpática e ação estimulatória simpaticomimética no coração. Tais efeitos são vantajosos para a maioria dos animais, de vez que um risco primário de outros agentes anestésicos é justamente a depressão global dos sistemas autonômico e cardiovascular (WRIGHT, 1982; MASSONE, 1988).

#### 2.3.1.3.3 Efeitos sobre o sistema respiratório

O cloridrato de cetamina causa depressão respiratória dose-dependente em gatos, cavalos, carneiros e bezerras. Sua utilização isolada ou em combinação com maleato de acetilpromazina causa leve aumento na  $p\text{CO}_2$  e leve diminuição no pH arterial, observando-se queda de 10% na  $p\text{O}_2$ . Causa também decréscimo na frequência respiratória e no volume tidal em gatos, aves e carneiros, enquanto que estes parâmetros mantêm-se estáveis em bezerras e elevam-se em cães. Pode provocar hiper-secreção brônquica em cães e gatos (WRIGHT, 1982).

Especialmente em doses mais elevadas, a respiração assume um padrão apnêustico imediatamente após sua administração a gatos (SOMA, 1971; WRIGHT, 1982), aves, carneiros e porcos (WRIGHT, 1982). Os animais "retêm" a respiração durante o período inspiratório, podendo observar-se acidose respiratória como conseqüência (SOMA, 1971). A apneustia caracteriza-se por inspiração prolongada e

expiração curta, movimentos estes comandados pela área apnêustica da substância reticular da ponte.

Os reflexos laríngeo e faríngeo são mantidos durante a anestesia pelo cloridrato de cetamina, tanto em gatos (SOMA, 1971) quanto nas outras espécies domésticas (WRIGHT, 1982).

### 2.3.2 Combinação de drogas

A utilização do cloridrato de cetamina como agente anestésico único na maioria das espécies domésticas e selvagens não é recomendável, em função de seus diversos efeitos colaterais. A fim de potencializar os efeitos vantajosos do cloridrato de cetamina e minimizar os efeitos indesejáveis, recomenda-se a associação com outras drogas (SOMA & PENNEY, 1975; SAWYER, EVANS & De YOUNG, 1977; SEDGWICK, 1979; STOSKOPF, 1979; SEDGWICK, 1980; WRIGHT, 1982; MEYER JONES, BOOTH & McDONALD, 1983; WALLACH & BOEVER, 1983; GUITIN, 1984; CLARK & OLFERT, 1986; FOWLER, 1986; WHITE & FIELD, 1987; SEDGWICK, 1988; MANDSAGER & RAFFE, 1989; PLUMB, 1991; HARTSFIELD, 1992; PACHALY, 1995; MUIR & HUBBEL, 1995).

Uma das maneiras de reduzir os efeitos indesejáveis da utilização isolada do cloridrato de cetamina é sua associação a agonistas de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  (NAVARRO & FRIEDMAN, 1975; BACHER, POTKAY & BAAS, 1976; CULLEN & JONES, 1977; STEPHENSON, BLEVINS & CHRISTIE, 1978; KAPLAN, 1979; SEDGWICK, 1979; SEDGWICK, 1980; WRIGHT, 1982; MEYER-JONES, BOOTH & McDONALD, 1983; WALLACH & BOEVER, 1983; FIALHO, 1985; FOWLER, 1986; LÉONARD, 1986; ALLERT & ADAMS, 1987; THURMON & BENSON, 1987; WHITE & FIELD, 1987; WIXSON *et al.*, 1987a; MASSONE, 1988; MANDSAGER & RAFFE, 1989; SCHUCHMAN, 1989; BELANT, 1991; PLUMB, 1991; BELANT, 1992; HASKINS, 1992; KLIDE, 1992; TRANQUILI & BENSON, 1992; TRAVAINI *et al.*, 1992; JALANKA, 1993; ARNEMO, MOE & SOLI, 1994; BÓ *et al.*, 1994; FERRERAS *et al.*, 1994; GARNER & ADDISON, 1994; HOLZ, HOLZ & BARNETT, 1994; PACHALY, 1994a; SPELMAN *et al.*, 1994; AESCHBACHER, 1995; ARNEMO & SOLI, 1995; BAILEY *et al.*, 1995; BELTRÁN & TEWES, 1995; MATTHEWS, PETRINI & WOLFF, 1995; MUIR & HUBBEL, 1995; PACHALY, 1995; BELANT, 1996; HEARD, BEALE & OWENS, 1996; NICHOLLS *et al.*, 1996; OSOFSKY, McNUTT & HIRSCH, 1996; PACHALY, 1997; SLEEMAN, STEVENS & RAMSAY, 1997), e ao sulfato de atropina (STUNKARD &

MILLER, 1974; BECK, 1976; WRIGHT, 1982; FOWLER, 1986; WHITE & FIELD, 1987, NATALINI & BIZANI, 1990; PLUMB, 1991; HOLZ, HOLZ & BARNETT, 1994; MUIR & HUBBEL, 1995). O cloridrato de xilazina, como outros agonistas de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , induz a ocorrência de hipotensão e bradicardia, que podem ser controladas de maneira eficiente mediante o emprego concomitante do sulfato de atropina (PLUMB, 1991; HOLZ, HOLZ & BARNETT, 1994; PACHALY, 1995).

A literatura mostra extrema variabilidade no que diz respeito tanto à posologia do cloridrato de cetamina para animais selvagens, em uso isolado ou em combinação com outras drogas, quanto aos resultados obtidos. Segundo FOWLER (1986), a dose de cloridrato de cetamina para imobilização de espécies selvagens varia de 2 a 50 mg/kg. As citações referentes ao emprego isolado do cloridrato de cetamina e de sua combinação com outras drogas em roedores selvagens são escassas, especialmente no que concerne às espécies neotropicais. As doses utilizadas apresentam uma variabilidade ainda maior, sendo que os diversos autores relatam doses entre 5,0 e 120,0 mg/kg (STUNKARD & MILLER, 1974; BECK, 1976; BACHER, POTKAY & BAAS, 1976; STOSKOPF, 1979; SEDGWICK, 1980; GENEVOIS *et al.*, 1984; GUITIN, 1984; CLARK & OLFERT, 1986; EISELE, 1986; FRASE & Van VUREN, 1989; SCHUCHMAN, 1989; PACHALY, 1991; PACHALY, 1992a,b; PACHALY, 1994a; PACHALY & BRITO, 1995a; PACHALY, 1996). Uma falha adicional encontrada na literatura é o fato de que vários autores propõem protocolos posológicos, porém não fazem referência aos resultados obtidos.

### 2.3.3 Monitorização clínica da contenção farmacológica

Uma vez que a função básica da anestesia é evitar a percepção de estímulos dolorosos, sem provocar depressão das funções fisiológicas, a pesquisa de reações dolorosas é útil na avaliação da qualidade e da profundidade da anestesia. O beliscamento das regiões interdigitais, da borda das orelhas, da pele da região abdominal e da cauda são estímulos comumente empregados (SOMA, 1971; FIALHO, 1985; WHITE & FIELD, 1987). Da mesma forma, a presença de movimentação espontânea e o miorrelaxamento são formas de avaliação da profundidade anestésica. Em ratos e camundongos, a avaliação da reação dolorosa interdigital, na qual o membro é estendido e a pele da região interdigital é beliscada, pode ser particularmente útil. À medida que a anestesia progride de planos leves para profundos, a reação diminui e gradualmente desaparece (WHITE & FIELD, 1987).

Segundo FIALHO (1985), a ausência desta reação indica anestesia cirúrgica profunda. De acordo com CHRISMAN (1998), a sensibilidade dolorosa superficial é testada pela observação de uma resposta comportamental, como interesse, retração do membro, vocalização ou agressão quando a pele é beliscada com uma pinça hemostática. Já a sensibilidade dolorosa profunda é avaliada pela reação ao pinçamento de dígitos, englobando a parte óssea. Segundo WHITE & FIELD (1987), em coelhos e cobaias, a anestesia cirúrgica é geralmente acompanhada do desaparecimento da resposta ao beliscamento da borda da orelha, que se caracteriza por movimento de sacudir a cabeça. De acordo com os mesmos autores, os reflexos envolvendo olhos e anexos são muito variáveis, e dependem do tipo do anestésico e pré-anestésicos empregados, não sendo, portanto, de utilidade.

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

WIXSON *et al.* (1987a), trabalhando com a associação de cloridrato de cetamina e cloridrato de xilazina, em ratos, propuseram-se a fazer uma diferenciação clara entre a profundidade da anestesia e o grau de percepção de estímulos nocivos. Após a injeção da associação de drogas, o início da anestesia foi definido como um estado de indiferença ao meio circundante, acompanhado pela perda da reação postural de endireitamento e da capacidade de ambulação. A profundidade da anestesia foi avaliada pela perda do que denominaram "reflexos mandibulares" e pela presença ou ausência de tono muscular. Os critérios para retenção do "reflexo mandibular" foram sacudimento, tentativas de mastigar, movimentos da língua e resistência contra a tentativa de abertura da boca. O tono muscular foi avaliado subjetivamente, pelo grau de rigidez extensora, fasciculações musculares e resistência quando se aplicava tensão ao membro pélvico direito. Um plano profundo de anestesia foi definido como a perda das respostas reflexivas, mais que as integrativas, estado de estupor e ausência de resposta às manipulações descritas acima. A recuperação foi definida como a reaquisição da reação postural de endireitamento, da capacidade de ambulação e da resposta aos estímulos do meio circundante.

Trabalhando com pacas (*Agouti paca*) anestesiadas pela associação do cloridrato de cetamina a maleato de acetilpromazina e sulfato de atropina, PACHALY (1992b) definiu um exame baseado em parâmetros destinados à avaliação da contenção farmacológica. Este exame consistiu da avaliação das reações de

sensibilidade dolorosa e do miorelaxamento e da observação do comportamento do animal contido frente à realização do exame físico e demais procedimentos médicos. A sensibilidade dolorosa foi avaliada por meio do beliscamento, com pinça hemostática, de uma das membranas interdigitais nos membros torácicos e pélvicos, do beliscamento de uma das orelhas, bem como pela perfuração das orelhas, quando da marcação do animal. Tais testes eram repetidos a intervalos regulares, sendo anotados os horários de perda e recuperação da capacidade de reação aos mesmos. O objetivo principal do exame foi fornecer dados para avaliação da qualidade do estado anestésico. Para tanto, avaliou-se a analgesia, o miorelaxamento e a profundidade da anestesia, parâmetros aos quais se atribuiu a conceituação "excelente", "bom" e "ruim". A analgesia era considerada excelente quando da ausência de reação dolorosa ao beliscamento interdigital, ao beliscamento da orelha e perfuração da(s) orelha(s); boa quando o animal apresentava reação dolorosa leve, com discreta movimentação de cabeça e membros, e ruim se o animal apresentasse reação dolorosa moderada, com maior movimentação de cabeça e membros, debatendo-se para resistir aos procedimentos de diagnóstico da sensibilidade dolorosa. O miorelaxamento foi considerado excelente quando da perda total do tono muscular com ausência de tremores e/ou rigidez; bom quando se observou moderada manutenção do tono muscular, com discreta presença de tremores e/ou rigidez, e ruim quando o animal apresentava estado de catalepsia. A profundidade da anestesia foi considerada excelente quando o animal apresentava analgesia e miorelaxamento excelentes, inconsciência e total imobilidade, possibilitando a realização de procedimentos médicos e cirúrgicos, e boa quando o animal apresentava boa analgesia e bom miorelaxamento, e moderada reação à manipulação, com discreta movimentação voluntária, possibilitando a realização de procedimentos médicos sem o uso concomitante de meios físicos de contenção. Se o animal apresentasse analgesia e miorelaxamento ruins, resistindo à manipulação com movimentação voluntária e impossibilitando a realização de procedimentos médicos sem o uso concomitante de meios físicos de contenção, a profundidade da anestesia era considerada ruim. Com respeito à qualidade da contenção farmacológica, considerou-se excelente quando todos os parâmetros avaliados foram conceituados como excelentes e boa quando qualquer dos parâmetros era conceituado como bom, mesmo que os outros tivessem sido excelentes. Caso qualquer parâmetro recebesse o conceito ruim, a qualidade da contenção farmacológica era considerada ruim. Finalmente, com referência à recuperação dos animais, considerou-se como término da contenção farmacológica o momento em que o indivíduo recuperava a capacidade de reagir aos testes de

sensibilidade dolorosa, iniciando o processo de despertar. Como duração da contenção farmacológica, foi considerado o tempo transcorrido entre a perda e a recuperação da capacidade de reação aos testes de sensibilidade dolorosa, após o que o animal era devolvido ao recinto de origem e observado até que recuperasse plenamente a capacidade deambulatoria. Com base nessa observação, a qualidade da recuperação foi avaliada, recebendo a conceituação "excelente", "boa" e "ruim". Considerou-se como de excelente recuperação o animal que se mantinha calmo, repousando tranqüilamente, desde o momento da recuperação da sensibilidade dolorosa até recobrar a capacidade de ambulação. O conceito bom foi atribuído à recuperação do animal que apresentava discreta excitação psicomotora, e o conceito ruim foi reservado aos animais que apresentaram graves "reações de despertar", com presença de agitação, tremores, mioclonia e/ou convulsões.

## 2.4 EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA

O tamanho corporal é a característica isolada mais importante de um organismo, influenciando o meio ambiente físico enfrentado, os prováveis predadores e fontes de alimento encontrados, e as respostas do organismo a tais circunstâncias. Caracteres fundamentais dos organismos, incluindo sua anatomia, dispêndio energético para manutenção, hábitos alimentares, forma de reprodução e meios de locomoção, variam com o tamanho corpóreo. As relações existentes entre esses caracteres e o tamanho corpóreo variam quantitativamente, havendo modificação nos parâmetros de um carácter orgânico em função de mudanças no tamanho corporal. Essas relações tamanho-dependentes são freqüentemente denominadas "alométricas" (McNAB, 1988). As relações alométricas são geralmente descritas como uma função exponencial da massa corpórea, uma vez que a conexão entre um carácter e seu tamanho geralmente não é linear, e porque um polinômio, que poderia ser empregado para descrever uma relação tão complexa, tornar-se-ia quase incompreensível (McNAB, 1988).

A base para o processo alométrico é a taxa metabólica basal, também denominada "tamanho metabólico" ou "custo energético mínimo", uma inter-relação fundamental que existe entre todos os organismos (MADER, 1991, SEDGWICK, 1993). A extrapolação alométrica entre espécies diferentes, ou interespecífica, permite, através do conhecimento das taxas metabólicas de dois diferentes vertebrados, extrapolar matematicamente para um deles, doses de medicamentos indicadas para o



outro, para o qual já foram feitos estudos laboratoriais de experimentação farmacocinética e farmacodinâmica. Assim, o propósito do método alométrico é a extrapolação das doses de drogas entre animais de formas e/ou tamanhos díspares, possibilitando o uso de dados farmacológicos obtidos em um animal modelo (animal para o qual o fármaco foi desenvolvido), para a farmacoterapia em medicina veterinária (SEDGWICK & POKRAS, 1988).

#### 2.4.1 Taxa metabólica basal

No início dos anos 30, fisiologistas realizaram amplas investigações sobre o metabolismo basal de uma grande variedade de vertebrados, de camundongos a elefantes. Os pesquisadores impressionaram-se com a constatação de que, quando a massa de animais de um determinado grupo taxonômico era contraposta à taxa metabólica, o resultado era uma linha reta, ininterrupta, a "linha de Kleiber". Ainda mais surpreendente era a observação de que, quando as linhas de vários táxons eram comparadas, elas formavam uma série quase paralela, tendo uma inclinação de aproximadamente 0,75, e diferiam apenas em suas intercepções (SEDGWICK & POKRAS, 1988).

O conhecimento atualmente disponível sobre o metabolismo de vertebrados é muito vasto e se baseia, em grande parte, nos trabalhos de Kleiber, realizados nas décadas de 30 e 40. O autor demonstrou que a relação entre a taxa metabólica e a massa corporal não é linear, e propôs o expoente de massa 0,75 para expressar o metabolismo basal com relação à massa corporal, em comparações interespecíficas (FELDMAN & McMAHON, 1983; WITHERS, 1992). A taxa metabólica é uma das variáveis fisiológicas mais comumente medidas, existindo uma imensa quantidade de informações referentes às taxas metabólicas dos mais diversos animais, sob uma ampla variedade de condições. As medidas de taxa metabólica invariavelmente localizam-se numa faixa entre um valor mínimo, denominado taxa metabólica basal, e um valor superior, denominado taxa metabólica máxima (WITHERS, 1992). A taxa metabólica basal é o valor medido quando um animal endotérmico encontra-se quieto, inativo, não digerindo qualquer alimento, sem sofrer qualquer tipo de estresse e mantido sob temperatura ambiental ótima (WITHERS, 1992).

Os dados experimentais de Kleiber consistem tipicamente de uma variável fisiológica ( $\eta$ , a taxa metabólica) medida em diversos animais de diferentes espécies, acoplada às massas corporais dos animais ( $M$ ). A taxa metabólica de animais não é

diretamente proporcional à massa corporal, porém relaciona-se à massa através da seguinte equação exponencial:

$$\eta = \alpha M^b \quad (1)$$

onde  $\alpha$  é o coeficiente de massa, ou intercepção, e  $b$  é o expoente de massa, ou inclinação para a relação logaritmicamente transformada (FELDMAN & McMAHON, 1983; WITHERS, 1992).

O método usual para estimar os parâmetros  $\alpha$  e  $\eta$  é transformar a lei potencial em uma relação linear, tomando logaritmos em ambos os lados, através da seguinte equação:

$$y = a + bx \quad (2)$$

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

Segundo SCHMIDT-NIELSEN (1996), a relação entre a taxa metabólica e a massa corporal e o valor de 0,75 para inclinação das linhas de regressão não é fácil de explicar. O autor menciona, entretanto, que seria quase impossível “projetar” mamíferos de massas corporais muito diferentes que pudessem acompanhar uma linha de regressão metabólica com inclinação 1,00, ou seja, com taxas metabólicas diretamente proporcionais à massa corporal. KLEIBER *apud* SCHMIDT-NIELSEN (1996), calculou que se um boi fosse projetado com a taxa metabólica específica de um

camundongo, para que pudesse dissipar o calor na velocidade em que é produzido, sua temperatura corporal deveria estar bem acima do ponto de ebulição. Na situação inversa, se um camundongo tivesse a taxa metabólica específica de um boi, para que pudesse manter-se aquecido, deveria ter uma camada de pelagem de, no mínimo, 20 cm de espessura.

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

O expoente de massa 0,75 tem sido utilizado como um padrão para o cálculo da taxa metabólica basal de vertebrados, com diversos propósitos, tanto em pesquisa básica quanto aplicada (FELDMAN & McMAHON, 1983; KIRKWOOD & WATHES, 1984; KIRKWOOD, 1983, 1984; GIBBONS, POKRAS & SEDGWICK, 1988; McNAB, 1988; SEDGWICK, 1988a,b; SEDGWICK & POKRAS, 1988; SEDGWICK, POKRAS & KAUFMAN, 1990; MADER, 1991; SEDGWICK, 1991; POKRAS, SEDGWICK & KAUFMAN, 1992; WITHERS, 1992; JOHNSON *et al.*, 1993; FOWLER, 1993; SEDGWICK, 1993; HARRISON, 1994; MARTIN & SEDGWICK, 1994; QUESENBERRY & HILLYER, 1994; SEDGWICK, 1994; JACOBSON, 1995; SCHMIDT-NIELSEN, 1996; DORRESTEIN, 1997; GAMBLE *et al.*, 1997; HEARD, 1997).

#### 2.4.2 Alometria

A taxa metabólica basal é a base para a alometria, que é o estudo da maneira pela qual uma variável dependente, como a taxa metabólica, varia em relação a uma variável independente, como a massa corporal. Em outras palavras, é a representação matemática da consequência funcional da diferença de massa entre os animais, e serve para padronizar medidas diferentes, ou seja, colocar valores dentro do mesmo padrão numérico (WITHERS, 1992). O método de extrapolação alométrica envolve o estudo das relações de funções e sistemas orgânicos ao tamanho corporal (SEDGWICK & BORKOWSKI, 1996). Cálculos alométricos podem ser uma ferramenta muito útil quando se necessita determinar dados fisiológicos básicos de qualquer amniota, de qualquer tamanho (SEDGWICK, 1988b; SEDGWICK, 1991), como

freqüência cardíaca em repouso, freqüência respiratória e volume minuto (SEDGWICK, 1988b; SEDGWICK, 1991), volume do espaço morto anatômico, consumo de O<sub>2</sub>, volume sanguíneo, débito cardíaco e tamanho de órgãos como o coração (SEDGWICK, 1991).

A fórmula geral para o cálculo da taxa metabólica basal dos animais vertebrados, tanto domésticos quanto selvagens, segundo GIBBONS, POKRAS & SEDGWICK (1988); SEDGWICK (1988a,b); SEDGWICK & POKRAS (1988); SEDGWICK, POKRAS & KAUFMAN (1990); MADER (1991); SEDGWICK (1991); POKRAS, SEDGWICK & KAUFMAN, 1992; JOHNSON *et al.* (1993); FOWLER (1993); SEDGWICK (1993); HARRISON (1994); MARTIN & SEDGWICK (1994); QUESENBERRY & HILLYER (1994); SEDGWICK (1994); JACOBSON (1995); DORRESTEIN (1997); GAMBLE *et al.* (1997) e HEARD (1997), é expressa pela equação

$$\text{TMB} = \text{K.M}^{0,75} \quad (3)$$

Nesta fórmula, M é a massa corporal e K é uma constante teórica de proporcionalidade, taxonomicamente dependente, baseada na temperatura corporal média, que equivale às quilocalorias utilizadas em um período de 24 horas por um espécime hipotético de 1,00 kg, em condições de metabolismo basal (HAINSWORTH, 1981; SEDGWICK, 1988a; SEDGWICK & POKRAS, 1988; GIBBONS, POKRAS & SEDGWICK, 1988; MADER, 1991; QUESENBERRY & HILLYER, 1994; DORRESTEIN, 1997; GAMBLE *et al.*, 1997). A constante K foi definida por HAINSWORTH (1981), que propôs relações entre energia e massa para cinco grupos de vertebrados, com base em suas temperaturas corporais centrais. Caracterizou assim, cinco categorias energéticas para táxons animais cujas médias de temperatura corporal agrupam-se aproximadamente nas mesmas faixas. Tais grupos são aves passeriformes, aves não passeriformes, mamíferos placentários, mamíferos marsupiais e répteis. O Quadro I demonstra a categorização proposta pelo autor.

Quadro I. Valores para a constante K, de acordo com grupos taxonômicos e suas temperaturas centrais (modificado de Hainsworth, 1981).

Grupos taxonômicos		Valor da constante K	Temperatura corporal média
AVES	Passeriformes	129	42°C
	Não passeriformes	78	40°C
MAMÍFEROS	Placentários	70	37°C
	Marsupiais	49	35°C
RÉPTEIS (mantidos em temperatura ambiental ótima)		10	37°C

Segundo Murray Elwood Fowler (*Comunicação pessoal*, 1993), da mesma forma que para Marsupialia, o valor de K é 49 para Xenarthra e Monotremata, para os quais a temperatura corporal média também é de 35°C.

#### 2.4.2.1 Considerações fisiológicas sobre a biodisponibilidade de drogas

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

Assim, é evidente que os eventos fisiológicos relacionados a absorção, distribuição, ação e eliminação de drogas, no organismo de animais menores, são diferentes daqueles observados nos animais maiores. Segundo KIRKWOOD (1983), SEDGWICK & POKRAS (1988), MADER (1991) e POKRAS, SEDGWICK & KAUFMAN (1992), animais menores tendem a ter necessidades mais altas, em relação a sua

massa corporal, para drogas cuja dinâmica seja influenciada pela taxa metabólica, em função de suas taxas metabólicas mais altas. De acordo com KIRKWOOD (1983, 1984), SEDGWICK & POKRAS (1988) e MADER (1991), animais menores tendem a ter absorção, distribuição e excreção mais rápidas que os maiores. Isto significa que para manter níveis séricos efetivos de uma determinada droga em animais menores, a dosagem (mg/kg) e a frequência de administração deverão ser maiores que em animais maiores, levando em consideração que todos os outros fatores que influenciam a farmacocinética são os mesmos.

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

#### 2.4.2.2 Alometria aplicada ao cálculo de protocolos posológicos para animais

Os veterinários que trabalham com animais selvagens defrontam-se com uma gama variadíssima de formas, tamanhos e taxas de metabolismo basal, em criaturas cujos pesos variam de poucos gramas a milhares de kg. Tal variedade cria um sério problema clínico, uma vez que existe pouco conhecimento médico sobre a maioria dessas espécies (KIRKWOOD, 1983; SEDGWICK & POKRAS, 1988; SEDGWICK, 1993). Torna-se necessário, portanto, tentar extrapolar doses de drogas de um animal para outro (KIRKWOOD, 1983; SEDGWICK & POKRAS, 1988), porém mais que em qualquer outro campo da medicina veterinária, os tratamentos com drogas na medicina de animais selvagens apresentam um enorme potencial para serem mal calculados (SEDGWICK & POKRAS, 1988; JOHNSON *et al.*, 1983). Erros de cálculo, segundo os autores, podem resultar em sub-dosagens, e ineficiência terapêutica, ou em dosagens excessivas, e sérios riscos de toxicidade. Tradicionalmente, médicos e médicos veterinários calculam as doses de drogas com base no peso ou massa corporal do paciente. Essa conduta é eficiente quando se comparam animais agrupados com base na similaridade entre suas massas e taxas metabólicas. Entretanto, quando existem grandes diferenças na massa e nas taxas metabólicas, como acontece quando se comparam animais com centenas de kg de diferença, ou ainda mais, quando pertencem a grupos diferentes em termos de constantes energéticas  $K$ , as doses empregadas podem variar tremendamente (SEDGWICK & POKRAS, 1988; JOHNSON

*et al.*, 1993; SEDGWICK, 1993). Em tais situações, definir um método racional de extrapolação de doses torna-se um enorme desafio (SEDGWICK & POKRAS, 1988; SEDGWICK, 1993). O ideal seria que para cada espécie e tamanho fosse possível monitorizar os regimes de tratamento dos fármacos utilizados por meio de análises de concentração sérica (SEDGWICK, 1993). Em função das numerosas dificuldades inerentes a esse tipo de monitorização, especialmente em situações de rotina clínica, a alternativa mais racional é o emprego da comparação alométrica. O método permite calcular dosagens para indivíduos diferentes daqueles para os quais já se realizaram estudos farmacocinéticos, sendo as dosagens de drogas calculadas com base nas necessidades energéticas dos animais, ao invés da massa corporal (GIBBONS, POKRAS & SEDGWICK, 1988; SEDGWICK, 1988a,b; SEDGWICK & POKRAS, 1988; SEDGWICK, POKRAS & KAUFMAN, 1990; MADER, 1991; SEDGWICK, 1991; POKRAS, SEDGWICK & KAUFMAN, 1992; JOHNSON *et al.*, 1993; FOWLER, 1993; SEDGWICK, 1993; HARRISON, 1994; MARTIN & SEDGWICK, 1994; QUESENBERRY & HILLYER, 1994; SEDGWICK, 1994; TIMM, PICTON & TYLMAN, 1994; JACOBSON, 1995; PACHALY *et al.*, 1995; PACHALY & BRITO, 1995; PACHALY, BRITO & LACERDA, 1995a,b; PACHALY, BRITO & LANGE, 1995; PACHALY, BRITO & MANGINI, 1995; PACHALY, BRITO & SILVA, 1995; BRITO, PACHALY & KASECKER, 1995a,b,c; BRITO, PACHALY & LACERDA, 1995; SEDGWICK & BORKOWSKI, 1996; PACHALY & BRITO, 1996a,b; PACHALY *et al.*, 1996b,c; DORRESTEIN, 1997; GAMBLE *et al.*, 1997; HEARD (1997) e PACHALY *et al.*, 1997).

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

#### 2.4.2.2.1 Método do cálculo alométrico de doses

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

Inicialmente, define-se um “animal modelo”, animal de massa conhecida para o qual já existam dados científicos confiáveis sobre a droga a administrar. Tais dados devem correlacionar as doses recomendadas com níveis terapêuticos séricos, no caso de, por exemplo, antimicrobianos, ou com respostas clínicas observáveis, no caso de anestésicos ou sedativos. Empregando a equação (3)  $TMB = K.M^{0,75}$ , calcula-se a taxa metabólica basal do animal modelo. Divide-se então a dose total indicada para o animal modelo, em mg, pelo valor de sua TMB, obtendo-se a dose indicada para aquele animal, em mg/kcal, denominada Dose-TMB<sub>modelo</sub>. A seguir, calcula-se a TMB do “animal alvo”, animal selvagem ou doméstico para o qual não existam dados sobre a posologia da droga, cuja dose será extrapolada. O valor da TMB do animal alvo é então multiplicado pela Dose-TMB<sub>modelo</sub>, obtendo-se como resultado a dose total da droga, em mg, a ser administrada ao animal alvo. Havendo interesse em se conhecer a dose em função do peso do animal alvo, basta dividir aquele resultado pela massa corporal do mesmo. A Tabela I resume os passos supracitados.



Tabela I. Método de cálculo para a extrapolação alométrica interespecífica de doses de drogas.

- 
1. Calcula-se a TMB para o animal modelo e para o animal alvo.
  2. Divide-se a dose total indicada para o modelo, em mg, por sua TMB.
  3. O resultado é a "Dose-TMB<sub>modelo</sub>", dose indicada para o modelo, em mg/kcal.
  4. Multiplica-se a TMB do animal alvo pela Dose-TMB<sub>modelo</sub>.
  5. O resultado é a dose total, em mg, para o animal alvo.
  6. Divide-se a dose total pelo peso do animal alvo.
  7. O resultado é a dose em mg/kg, para o animal alvo.
- 

#### 2.4.2.2 Emprego da extrapolação alométrica interespecífica em anestesiologia veterinária, no Brasil

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

O método foi utilizado no cálculo de doses de anestésicos, sedativos e/ou neurolépticos para contenção farmacológica ou modulação comportamental de *Equus caballus* (PACHALY *et al.*, 1996a), *Felis cattus* (COSTA, PACHALY & BRITO, 1995), *Panthera onca* (PACHALY, BRITO & SILVA, 1995; PACHALY, BRITO & LACERDA, 1995b; PACHALY *et al.*, 1996c), *Panthera leo* (PACHALY, BRITO & MANGINI, 1995; PACHALY, BRITO & LACERDA, 1995a; PACHALY *et al.*, 1997), *Panthera tigris* (BRITO, PACHALY & KASECKER, 1995b,c), *Felis concolor* (BRITO, PACHALY & LACERDA, 1995), *Ursus arctos* (PACHALY & BRITO, 1996a), *Loxodonta africana* (BRITO, PACHALY & KASECKER, 1995a), *Connochaetes gnou* (PACHALY *et al.*, 1995), *Cervus unicolor* (PACHALY, BRITO & LANGE, 1995), *Cervus elaphus* (PACHALY *et al.*, 1996b) e *Dasyprocta azarae* (PACHALY & BRITO, 1995).

A última referência mencionada demonstra a utilidade e a praticidade do método. Os autores empregaram a extrapolação alométrica interespecífica para calcular doses do agonista  $\alpha_2$  cloridrato de detomidina para a contenção de dois

exemplares de cutia (*Dasyprocta azarae*), em associação a cloridrato de cetamina e sulfato de atropina. A detomidina é um potente sedativo empregado para contenção farmacológica de eqüídeos, sobre cujo emprego em cutias ou outros roedores neotropicais não existiam referências. Os cálculos foram realizados estabelecendo-se como modelo a dose de 75 µg/kg para um cavalo de 500 kg. Um dos animais, que pesava 3,28 kg, recebeu uma dose de 265,24 µg/kg. A segunda cutia pesava 0,78 kg, e recebeu uma dose de 384,61 µg/kg. As doses administradas, calculadas por meio da extrapolação alométrica, seriam consideradas extremamente elevadas para um cavalo de 500 kg. A dose recebida pela segunda cutia, que apresentou excelente sedação e recuperou-se sem quaisquer problemas, foi 380,76% maior que a dose máxima recomendada para o eqüino de 500 kg, e se administrada a este animal, seria potencialmente letal.

Pelo exposto, verifica-se que a despeito dos avanços nos estudos de fisiologia do metabolismo dos diferentes grupos zoológicos, ainda existe muito grande carência no que tange ao emprego desse conhecimento, tanto na contenção farmacológica quanto em outras aplicações terapêuticas.

### III. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 ANIMAIS

Foram utilizados 53 exemplares saudáveis de *Dasyprocta azarae*, sendo 33 machos e 20 fêmeas, pesando entre 0,74 kg e 3,58 kg ( $2,071 \pm 0,678$  kg).

#### 3.2 INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

O experimento foi conduzido no período de dezembro de 1995 a agosto de 1997, no Criadouro Científico do Museu de História Natural do Departamento de Zoológico da Secretaria Municipal do Meio Ambiente da Prefeitura Municipal de Curitiba.

As cutias são criadas em uma área de 240,00 m<sup>2</sup>, na qual existem 10 recintos, medindo cada um 20,00 m<sup>2</sup>, dispostos em duas séries de cinco, separadas por um corredor central. Cada recinto tem uma porta de acesso que se abre para o corredor central, e seu piso é de solo natural, revestido por uma camada de areia. Uma parede de alvenaria medindo 1,00 m, sendo 0,50 m acima e 0,50 m abaixo do solo, circunda cada recinto. Fixado à parte superior desta parede, há um alambrado de 1,50 m de altura, montado com canos de ferro galvanizado com diâmetro de 5,00 cm e tela de arame galvanizado com 2,00 mm de diâmetro e malha de 2,5 cm entre nós.

Cada recinto está equipado com manilhas de 0,25 m de diâmetro interno e 1,50 m de comprimento, que são utilizadas como abrigo pelos animais. O interior das manilhas é forrado com palha ou capim seco. Os recintos dispõem de galhos e troncos de espessura variada, destinados a ser roídos pelos animais.

Não é permitida a visitação pública. A presença humana restringe-se a dois tratadores, com os quais os animais têm maior contato, e profissionais envolvidos nos trabalhos de pesquisa.

Fazem parte da estrutura do criadouro uma sala de 20,00 m<sup>2</sup>, que serve como escritório e ambulatório, onde foi realizada a maior parte dos procedimentos clínicos deste experimento, e uma sala de 10,00 m<sup>2</sup>, onde são preparados os alimentos e se armazenam medicamentos e outros materiais de uso médico.

### 3.3 INDIVIDUALIZAÇÃO DOS ANIMAIS

Cada animal empregado no experimento foi identificado através de uma ficha individual, registrada no Livro de Registros do Criadouro, da qual constavam número de identificação, data de nascimento ou incorporação ao plantel, sexo, filiação, histórico geral, histórico médico e dados biométricos. O número de cada animal foi marcado de modo permanente em seu corpo, através de um sistema de identificação constituído de picotes e/ou perfurações feitos nas orelhas (LANGE, 1998).

### 3.4 CAPTURA DOS ANIMAIS

Cada animal foi capturado diretamente em seu recinto, com o uso de um puçá de pano, na forma de um saco adaptado a um aro de metal revestido de couro e provido de um cabo longo de madeira.

Para facilitar a captura utilizou-se o hábito dos animais de buscar abrigo nas manilhas, nas quais se refugiam quando submetidos ao estresse da presença humana. Duas pessoas participavam da captura, uma delas acoplado o puçá a uma das extremidades da manilha em que a cutia selecionada encontrava-se escondida. A outra pessoa introduzia um bastão na extremidade contrária da manilha, fustigando o animal e obrigando-o a fugir em direção ao puçá. Ao sair da manilha, a cutia entrava diretamente no puçá, que era então fechado manualmente, contendo o animal em seu interior.

Do puçá, cada cutia foi transferida para um saco de pano previamente pesado, e transportada para a sala de trabalho. O animal foi então pesado, dentro do saco (Figura 1), do qual se descontava o peso, obtendo-se assim o peso real de cada indivíduo.

### 3.5 PROCEDIMENTOS PRÉ-CONTENÇÃO

Diversos procedimentos antecederam a contenção farmacológica. Dentre esses, os principais foram a padronização posológica, os cálculos de extrapolação alométrica interespecífica, a preparação e a administração da associação de drogas destinada a conter os animais.

### 3.5.1 Padronização posológica

Através do método de extrapolação alométrica interespecífica, com base no peso do indivíduo, e na constante energética referente a seu grupo taxonômico, foi calculada a dose de cada uma das drogas da associação a ser administrada àquele indivíduo. A associação de drogas administrada aos animais consistiu de cloridrato de cetamina, em solução a 10,00% (100,00 mg/ml)<sup>1</sup>, cloridrato de xilazina, em solução a 2,00% (20,00 mg/ml)<sup>2</sup>, e sulfato de atropina, em solução a 0,05% (0,50 mg/ml)<sup>3</sup>.

Foi utilizado, como animal modelo, para cada uma das drogas citadas, o cão doméstico (*Canis familiaris*), espécie de mamífero para o qual suas doses já haviam sido previamente estabelecidas, mediante os estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos tradicionais. O peso do cão modelo foi padronizado em 10,00 kg, com base no peso médio dos exemplares adultos normalmente empregados em experimentação. As doses empregadas para cães, e utilizadas como modelo neste experimento, foram definidas a partir das indicações de PAPICH (1995) para cloridrato de xilazina (1,1 a 2,2 mg/kg) e cloridrato de cetamina (5,5 a 22,0 mg/kg), e de PLUMB (1991) para sulfato de atropina (0,022 a 0,074 mg/kg). As doses recomendadas para cães foram padronizadas, optando-se por definir como modelo para os cálculos de extrapolação alométrica aquelas mencionadas na Tabela II.

Tabela II. Doses de sulfato de atropina, cloridrato de xilazina e cloridrato de cetamina indicadas para o cão doméstico (*Canis familiaris*), e empregadas como modelo para a extrapolação alométrica para *Dasyprocta azarae*.

Droga	Dose em mg/kg
Sulfato de atropina	0,05
Cloridrato de xilazina	2,0
Cloridrato de cetamina	20,0

1. Francotar, Virbac do Brasil Ltda., São Paulo - SP.

2. Rompum, Bayer S.A. Saúde Animal, Porto Alegre - RS.

3. Sulfato de Atropina 0,5 mg, Geyer S.A., Porto Alegre - RS.

### 3.5.2 Extrapolação alométrica interespecífica

Com base nas doses-modelo para contenção farmacológica do cão doméstico, foram feitos cálculos de extrapolação alométrica para *Dasyprocta azarae*.

O cálculo alométrico da dose de cada droga iniciou-se pelo cálculo da taxa metabólica basal do animal modelo e do animal alvo, através da multiplicação da constante 70 pelo peso de cada animal elevado à potência constante 0,75. A seguir, a dose da droga recomendada para o animal modelo, em mg/kg, foi dividida por sua taxa metabólica basal, obtendo-se, como resultado, a dose da droga para o modelo, em mg/kcal. Tal resultado foi multiplicado pelo valor da taxa metabólica basal do animal alvo, obtendo-se assim a dose total, em mg, a administrar ao animal alvo em questão. Para determinar a dose para o peso do animal alvo, em mg/kg, dividiu-se a dose total pelo seu peso.

Utilizando-se o programa MS Excel, versão 7.0 (Microsoft Inc., 1997), foi elaborada uma planilha contendo as doses de cada uma das drogas empregadas no experimento, para exemplares de *Dasyprocta azarae* com pesos entre 0,50 kg e 4,00 kg, a intervalos de 0,05 kg (Quadro II).

Quadro II. Doses de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, a partir das doses para o cão doméstico (*Canis familiaris*), a administrar a exemplares de *Dasyprocta azarae* com pesos entre 0,50 e 4,00 kg, a intervalos de 0,05 kg.

PESO (kg)	Dose de cloridrato de cetamina, em mg/kg	Dose total de cloridrato de cetamina a 10%, em ml	Dose de cloridrato de xilazina, em mg/kg	Dose total de cloridrato de xilazina a 2%, em ml	Dose de sulfato de atropina, em mg/kg	Dose total de sulfato de atropina a 0,05%, em ml
0,50	42,295	0,211	4,229	0,106	0,106	0,053
0,55	41,299	0,227	4,130	0,114	0,103	0,057
0,60	40,410	0,242	4,041	0,121	0,101	0,061
0,65	39,610	0,257	3,961	0,129	0,099	0,064
0,70	38,883	0,272	3,888	0,136	0,097	0,068
0,75	38,218	0,287	3,822	0,143	0,096	0,072
0,80	37,606	0,301	3,761	0,150	0,094	0,075
0,85	37,040	0,315	3,704	0,157	0,093	0,079
0,90	36,515	0,329	3,651	0,164	0,091	0,082
0,95	36,025	0,342	3,602	0,171	0,090	0,086
1,00	35,566	0,356	3,557	0,178	0,089	0,089
1,05	35,134	0,369	3,513	0,184	0,088	0,092
1,10	34,728	0,382	3,473	0,191	0,087	0,096
1,15	34,344	0,395	3,434	0,197	0,086	0,099
1,20	33,981	0,408	3,398	0,204	0,085	0,102
1,25	33,636	0,420	3,364	0,210	0,084	0,105
1,30	33,308	0,433	3,331	0,216	0,083	0,108
1,35	32,995	0,445	3,299	0,223	0,082	0,111
1,40	32,696	0,458	3,270	0,229	0,082	0,114
1,45	32,411	0,470	3,241	0,235	0,081	0,117
1,50	32,137	0,482	3,214	0,241	0,080	0,121
1,55	31,875	0,494	3,187	0,247	0,080	0,124
1,60	31,623	0,506	3,162	0,253	0,079	0,126
1,65	31,380	0,518	3,138	0,259	0,078	0,129
1,70	31,147	0,530	3,115	0,265	0,078	0,132
1,75	30,922	0,541	3,092	0,271	0,077	0,135
1,80	30,705	0,553	3,071	0,276	0,077	0,138
1,85	30,496	0,564	3,050	0,282	0,076	0,141
1,90	30,293	0,576	3,029	0,288	0,076	0,144
1,95	30,097	0,587	3,010	0,293	0,075	0,147
2,00	29,907	0,598	2,991	0,299	0,075	0,150
2,05	29,723	0,609	2,972	0,305	0,074	0,152
2,10	29,544	0,620	2,954	0,310	0,074	0,155
2,15	29,371	0,631	2,937	0,316	0,073	0,158
2,20	29,203	0,642	2,920	0,321	0,073	0,161
2,25	29,039	0,653	2,904	0,327	0,073	0,163
2,30	28,880	0,664	2,888	0,332	0,072	0,166
2,35	28,725	0,675	2,873	0,338	0,072	0,169
2,40	28,574	0,686	2,857	0,343	0,071	0,171
2,45	28,427	0,696	2,843	0,348	0,071	0,174
2,50	28,284	0,707	2,828	0,354	0,071	0,177
2,55	28,145	0,718	2,814	0,359	0,070	0,179
2,60	28,008	0,728	2,801	0,364	0,070	0,182
2,65	27,875	0,739	2,788	0,369	0,070	0,185
2,70	27,745	0,749	2,775	0,375	0,069	0,187
2,75	27,618	0,760	2,762	0,380	0,069	0,190
2,80	27,494	0,770	2,749	0,385	0,069	0,192

Quadro II (*continuação*). Doses de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, a partir das doses para o cão doméstico (*Canis familiaris*), a administrar a exemplares de *Dasyprocta azarae* com pesos entre 0,50 e 4,00 kg, a intervalos de 0,05 kg.

PESO (kg)	Dose de cloridrato de cetamina, em mg/kg	Dose total de cloridrato de cetamina a 10%, em ml	Dose de cloridrato de xilazina, em mg/kg	Dose total de cloridrato de xilazina a 2%, em ml	Dose de sulfato de atropina, em mg/kg	Dose total de sulfato de atropina a 0,05%, em ml
2,85	27,373	0,780	2,737	0,390	0,068	0,195
2,90	27,254	0,790	2,725	0,395	0,068	0,198
2,95	27,138	0,801	2,714	0,400	0,068	0,200
3,00	27,024	0,811	2,702	0,405	0,068	0,203
3,05	26,913	0,821	2,691	0,410	0,067	0,205
3,10	26,803	0,831	2,680	0,415	0,067	0,208
3,15	26,696	0,841	2,670	0,420	0,067	0,210
3,20	26,591	0,851	2,659	0,425	0,066	0,213
3,25	26,489	0,861	2,649	0,430	0,066	0,215
3,30	26,388	0,871	2,639	0,435	0,066	0,218
3,35	26,289	0,881	2,629	0,440	0,066	0,220
3,40	26,191	0,891	2,619	0,445	0,065	0,223
3,45	26,096	0,900	2,610	0,450	0,065	0,225
3,50	26,002	0,910	2,600	0,455	0,065	0,228
3,55	25,910	0,920	2,591	0,460	0,065	0,230
3,60	25,820	0,930	2,582	0,465	0,065	0,232
3,65	25,731	0,939	2,573	0,470	0,064	0,235
3,70	25,644	0,949	2,564	0,474	0,064	0,237
3,75	25,558	0,958	2,556	0,479	0,064	0,240
3,80	25,473	0,968	2,547	0,484	0,064	0,242
3,85	25,390	0,978	2,539	0,489	0,063	0,244
3,90	25,308	0,987	2,531	0,494	0,063	0,247
3,95	25,228	0,997	2,523	0,498	0,063	0,249
4,00	25,149	1,006	2,515	0,503	0,063	0,251

### 3.5.3 Preparação e administração da associação de drogas

Definidas as doses a administrar de cada um dos componentes da associação, as drogas foram acondicionadas conjuntamente em uma seringa descartável com capacidade suficiente para o volume a administrar, provida de agulha 25 x 7 (21 G1). A mistura assim obtida foi então imediatamente injetada, por via intramuscular profunda, na coxa direita de cada indivíduo. A injeção foi administrada estando cada animal contido dentro do saco de pano, sendo que a agulha transfixava o saco para atingir a musculatura (Figura 2). Como medida de precaução contra contaminações, pequena quantidade de álcool iodado foi derramada previamente sobre a área de injeção, embebendo o pano e a pelagem e pele subjacentes.



## 3.6 MONITORIZAÇÃO CLÍNICA E REGISTRO DE DADOS

O momento da injeção foi considerado como "tempo zero", quando se acionava um cronômetro. A realização de todos os procedimentos subseqüentes foi determinada em "minutos pós-injeção". Todos os dados referentes a tempo foram anotados em uma ficha de acompanhamento e monitorização.

### 3.6.1 Avaliação clínica inicial

Após a injeção, cada cutia foi mantida sob observação, ainda dentro do saco. A indução da contenção farmacológica foi avaliada pela perda da reação postural de endireitamento e pelo advento da incapacidade de reagir ao contato humano e à manipulação.

Induzida a contenção farmacológica, cada animal foi retirado do saco e novamente pesado, para confirmação da pesagem anterior (Figura 3), e transferido para uma mesa. Posicionado em decúbito lateral direito, foi submetido a exame físico e exame anestesiológico inicial. O exame físico consistiu de inspeção visual do tegumento e da cavidade oral, palpação abdominal, avaliação das funções cardíaca e pulmonar por meio de estetoscopia (Figura 4), e termometria retal (Figura 5). Aos 5, 10, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 95, 105 e 115 minutos foram avaliados e anotados os dados referentes temperatura retal, frequência cardíaca, frequência respiratória e exame anestesiológico. Também nestas ocasiões era avaliado o fluxo salivar e o diâmetro pupilar, bem como realizada a irrigação oftálmica com solução fisiológica de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9%, com a finalidade de evitar dessecação das córneas.

### 3.6.2 Exame anestesiológico

O exame anestesiológico foi baseado no método proposto para *Agouti paca* por PACHALY (1992c), com alterações destinadas a possibilitar maior acurácia. Consistiu da avaliação da sensibilidade dolorosa e da observação do comportamento do animal contido frente à realização do exame físico e demais procedimentos médicos, além da avaliação do miorelaxamento. A sensibilidade dolorosa foi testada periodicamente, nos tempos mencionados, por meio da avaliação da resposta ao beliscamento de determinadas partes de seu corpo, com pinça hemostática. As áreas beliscadas foram a

orelha esquerda, uma membrana interdigital do membro torácico esquerdo, uma membrana interdigital do membro pélvico esquerdo, um dígito do membro torácico esquerdo (Figura 6), um dígito do membro pélvico esquerdo e a pele da região abdominal lateral esquerda. Foi avaliada também pela reação à punção da pele e de uma veia pudenda externa com agulha 25 x 7 (21 G1) para colheita de sangue (Figura 7), realizada ao vigésimo minuto, em todos os animais, e à marcação, por meio de picotes e/ou perfurações em uma ou ambas as orelhas, feitos com tesoura e/ou alicate de marcação, realizada ao trigésimo minuto, em 52 dos 53 animais. O miorelaxamento foi avaliado subjetivamente, pelo grau de rigidez extensora, presença ou ausência de fasciculações musculares e resistência à manipulação dos membros torácico e pélvico esquerdos (Figura 8).

### 3.6.2.1 Classificação da qualidade da analgesia

Para efeito de classificação da qualidade da contenção farmacológica foram considerados os fatos ocorridos entre 10 e 35 minutos após a injeção da associação de drogas. Consideraram-se as reações de sensibilidade dolorosa ao pinçamento de um dígito do membro torácico esquerdo, avaliadas aos 10, 15, 25 e 35 minutos após a injeção (n = 53), bem como a reação à colheita de sangue por punção de uma veia pudenda externa, avaliada 20 minutos após a injeção (n = 53), e a reação à marcação da(s) orelhas, avaliada 30 minutos após a injeção (n = 52).

A analgesia foi considerada excelente quando da ausência de reações de sensibilidade. Considerou-se boa quando o animal apresentou reação dolorosa moderada, com discreta movimentação do corpo, discreto tremor muscular e discreta resistência aos testes. A classificação ruim foi atribuída quando o animal apresentou reação dolorosa intensa, caracterizada por situações de evidente desconforto, com vocalização e/ou vigorosa movimentação do corpo. Para efeito de preenchimento da ficha de monitorização, a letra "A" caracterizou o conceito "excelente", a letra "B" o "bom", e a letra "C" o "ruim".

### 3.6.2.2 Classificação do miorelaxamento

O miorelaxamento foi considerado excelente quando da perda total do tono muscular, com ausência de tremores e/ou rigidez. Considerou-se bom quando foi

observada moderada manutenção do tono muscular, com discreta presença de tremores e/ou rigidez, e ruim quando o animal apresentou estado de catalepsia ou movimentação intensa. Da mesma forma que para os testes de sensibilidade dolorosa, o estado de miorelaxamento excelente foi caracterizado pela letra "A", o "bom" pela letra "B", e o ruim pela letra "C".

### 3.6.2.3 Classificação da qualidade da contenção farmacológica

Para efeito de classificação da qualidade da contenção farmacológica foi considerado o miorelaxamento observado aos 10, 15, 25 e 35 minutos após a injeção da associação de drogas.

A qualidade da contenção farmacológica foi considerada excelente ("A") quando o animal apresentou miorelaxamento excelente e total imobilidade, independentemente do nível de analgesia, evidenciando a possibilidade de realização dos procedimentos médicos e de manejo usuais na rotina de parques zoológicos e criadouros. Considerou-se boa ("B") quando o animal apresentou bom miorelaxamento e moderada reação à manipulação, com discreta movimentação voluntária, sendo possível a realização de procedimentos médicos sem o uso concomitante de meios físicos de contenção. Se o animal apresentou miorelaxamento ruim, resistindo à manipulação com movimentação voluntária e impossibilitando a realização de procedimentos médicos sem o uso concomitante de meios físicos de contenção, a qualidade da contenção farmacológica foi considerada ruim ("C").

### 3.6.3 Avaliação da recuperação dos animais após a contenção farmacológica

Com respeito à recuperação, foram avaliados quatro parâmetros (Tabela III), sendo registrados na ficha os momentos de ocorrência de cada um, em minutos após a injeção da associação de drogas.

Tabela III. Parâmetros utilizados para avaliação da recuperação de 53 exemplares de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, bem como as reações características de cada um deles.

Parâmetro	Característica
Início do despertar	Início da ocorrência de reações conscientes à estimulação por manipulação do corpo, sopros na face e ruídos externos.
Momento da impossibilidade de manipulação	Momento em que a manipulação dos animais tornou-se impossível, em função da intensidade das reações
Despertar	Momento em que se observou o retorno da reação postural de endireitamento
Retorno à ambulação normal	Momento em que se observou o retorno da capacidade de ambulação normal

Uma vez que se tornava impossível sua manipulação sem riscos, cada cutia foi transferida para uma caixa de PVC semi-transparente, provida de orifícios laterais e uma porta de grade metálica, com fecho de segurança. No interior da caixa a cutia foi observada com respeito ao retorno da reação postural de endireitamento e da capacidade de ambulação. Quando capaz de manter-se em estação e movimentar-se normalmente dentro da caixa, foi devolvida a seu recinto de origem.

Avaliou-se a qualidade da recuperação, desde o momento em que cada animal foi colocado na caixa até que estivesse no recinto. Com base nessa avaliação, a qualidade da recuperação recebia a conceituação "excelente", "boa" ou "ruim". Considerou-se a recuperação como "excelente" quando o animal se manteve calmo, repousando tranquilamente, desde o momento em que foi colocado na caixa até recobrar a capacidade de ambulação e ser devolvido ao recinto. O conceito "bom" foi atribuído à recuperação do animal que apresentava moderada excitação psicomotora, e o conceito "ruim", reservado aos animais que apresentaram graves "reações de despertar", com presença de agitação, tremores, mioclonia e/ou convulsões.

### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados obtidos foram tabulados e submetidos à análise estatística apropriada, através do programa *Statistica for Windows*, versão 4.2. (*Statsoft Inc.*, 1993). Os gráficos foram montados empregando-se o mesmo programa, e o programa *MS Excel*, versão 7.0 (*Microsoft Inc.*, 1997).

Os dados referentes a perda da reação postural de endireitamento, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal, início do despertar, momento da impossibilidade de manipulação, momento do despertar e retorno à ambulação normal foram expressos por médias ( $\bar{x}$ ) e desvios-padrão das estimativas ( $\pm s$ ). Para avaliação da influência dos fatores tempo e sexo sobre as médias dos parâmetros analisados, foram realizados testes de análise de variância (*ANOVA*) e de análise multivariada de variância (*MANOVA*). A homogeneidade das variâncias observadas foi avaliada por meio do teste de Bartlett ( $\chi^2$ ). O miorelaxamento e as reações de sensibilidade dolorosa foram analisados por meio de tabelas de frequência.



Figura 1. Saco de pano contendo um exemplar de *Dasyprocta azarae*, sendo pesado previamente à injeção da associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina.

Figura 2. Injeção da associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, por via intramuscular, na coxa direita de um exemplar de *Dasyprocta azarae* contido no interior de um saco de pano.

Figura 3. Exemplar de *Dasyprocta azarae* submetido a contenção farmacológica pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, tendo seu peso confirmado.

Figura 4. Auscultação cardíaca em um exemplar de *Dasyprocta azarae* submetido a contenção farmacológica pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina.



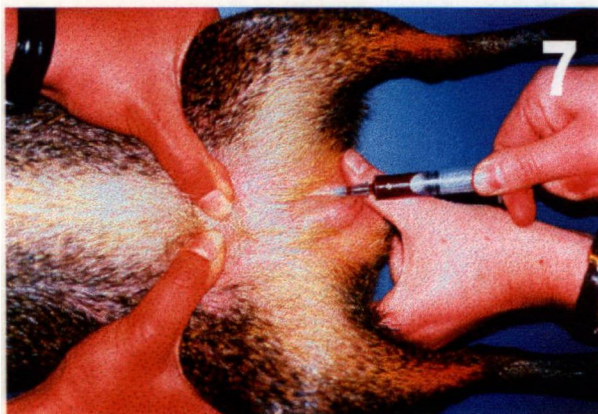
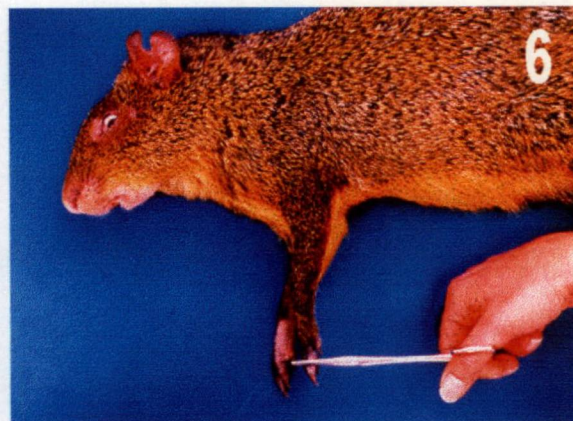


Figura 5. Termometria retal em um exemplar de *Dasyprocta azarae* submetido a contenção farmacológica pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina.

Figura 6. Teste de reação de sensibilidade dolorosa profunda em um exemplar de *Dasyprocta azarae* submetido a contenção farmacológica pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, por meio do pinçamento de um dígito do membro torácico esquerdo.

Figura 7. Colheita de sangue da veia pudenda externa esquerda em um exemplar de *Dasyprocta azarae* submetido a contenção farmacológica pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina.

Figura 8. Exemplar de *Dasyprocta azarae* submetido a contenção farmacológica pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, apresentando miorelaxamento classificado como excelente.

## IV. RESULTADOS

Os dados para esta pesquisa foram obtidos sob condições reais de trabalho, durante a execução de procedimentos relacionados à rotina de parques zoológicos e criadouros de animais selvagens, tais como captura, contenção, biometria, determinação de sexo, marcação, exame físico, colheita de sangue e urina.

### 4.1 PESO

Os animais utilizados no experimento apresentaram pesos variando de 0,74 a 3,58 kg, com média de  $2,071 \pm 0,678$  kg. A Tabela IV categoriza a amostra populacional empregada no estudo, de acordo com sexo e peso corporal.

Tabela IV. Número de exemplares de *Dasyprocta azarae* empregados no estudo, segundo sexo e peso corporal.

Sexo	Peso (kg)		
	Mínimo	Máximo	Média $\pm$ desvio padrão
Masculino (n = 33)	0,74 kg	3,58 kg	$2,031 \pm 0,772$
Feminino (n = 20)	1,35 kg	3,50 kg	$2,022 \pm 0,583$
Ambos (n = 53)	0,74 kg	3,58 kg	$2,071 \pm 0,678$

### 4.2 INDUÇÃO DA CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA

#### 4.2.1 Perda da reação postural de endireitamento

O tempo para perda da reação postural de endireitamento, após a qual foi possível o início da manipulação dos animais, variou de 0,5 a 5,0 minutos após a injeção da combinação de drogas, com média de  $2,02 \pm 1,21$  minutos, conforme demonstrado na Tabela V, que traz também os dados referentes a machos e fêmeas. A análise de



variância do período em que ocorreu a perda da reação postural de endireitamento demonstrou que houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre o comportamento de machos e fêmeas ( $F = 4,9541$ ;  $GL = 52$ ;  $p = 0,0304$ ). O teste de Bartlett possibilita afirmar que as variâncias são homogêneas ( $X^2 = 3,115499$ ).

Tabela V. Período médio (em minutos) para perda da reação postural de endireitamento de machos e fêmeas de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina ( $n = 53$ ).

Sexo	Tempo em minutos (média $\pm$ desvio padrão)	Número de animais (%)
Masculino	1,74 $\pm$ 0,98	33 (62,27%)
Feminino	2,47 $\pm$ 1,41	20 (37,73%)
Ambos	2,02 $\pm$ 1,21	53 (100,00%)

### 4.3 PARÂMETROS VITAIS

#### 4.3.1 Freqüência cardíaca

A freqüência cardíaca dos animais variou de 72 a 240 batimentos cardíacos por minuto ( $\bar{x} = 150,93 \pm 31,48$  batimentos por minuto), sendo que a média, aos cinco minutos, era de 169 batimentos por minuto, decrescendo para 135 batimentos por minuto aos 105 minutos. A Tabela VI traz os dados gerais referentes à freqüência cardíaca, de acordo com o sexo. Os dados referentes à freqüência cardíaca, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas, encontram-se na Figura 9. A análise de variância mostrou que não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre as freqüências de machos e fêmeas ( $F = 1,20$ ;  $GL = 52$ ;  $p = 0,273$ ). O teste de Bartlett possibilita afirmar que as variâncias são homogêneas ( $X^2 = 29,58$ ).

Tabela VI. Dados gerais referentes à frequência cardíaca de exemplares de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, segundo o sexo (n = 53).

Sexo	Frequência cardíaca (b.p.m.)		
	Mínima	Máxima	Média ± desvio padrão
Masculino (n = 33)	72	232	151,95 ± 33,75
Feminino (n = 20)	76	240	150,31 ± 27,74
Ambos (n = 53)	72	240	150,93 ± 31,48

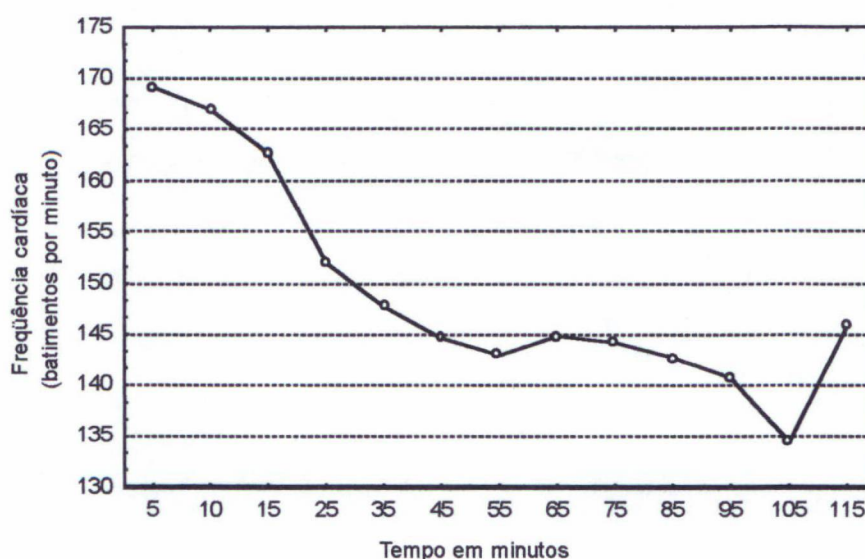


Figura 9. Frequência cardíaca média de exemplares de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas (n = 53).

#### 4.3.2 Frequência respiratória

A frequência respiratória dos animais variou de 20 a 192 movimentos respiratórios por minuto ( $\bar{x} = 80,63 \pm 29,09$ ). A Tabela VII traz os dados gerais referentes à frequência respiratória, de acordo com o sexo. Os dados referentes à frequência respiratória, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas, encontram-se nas Figuras 10 e 11. A análise de variância mostrou que houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre as frequências de machos e fêmeas ( $F = 7,34$ ;  $GL = 52$ ;  $p = 0,007$ ). O teste de Bartlett possibilita afirmar que as variâncias são homogêneas ( $X^2 = 61,62$ ).

Tabela VII. Dados gerais referentes à frequência respiratória de exemplares de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, segundo o sexo (n = 53).

Sexo	Frequência respiratória (m.r.p.m.)		
	Mínima	Máxima	Média ± desvio padrão
Masculino (n = 33)	36	192	83,84 ± 26,54
Feminino (n = 20)	20	152	75,24 ± 32,48
Ambos (n = 53)	20	192	80,63 ± 29,09

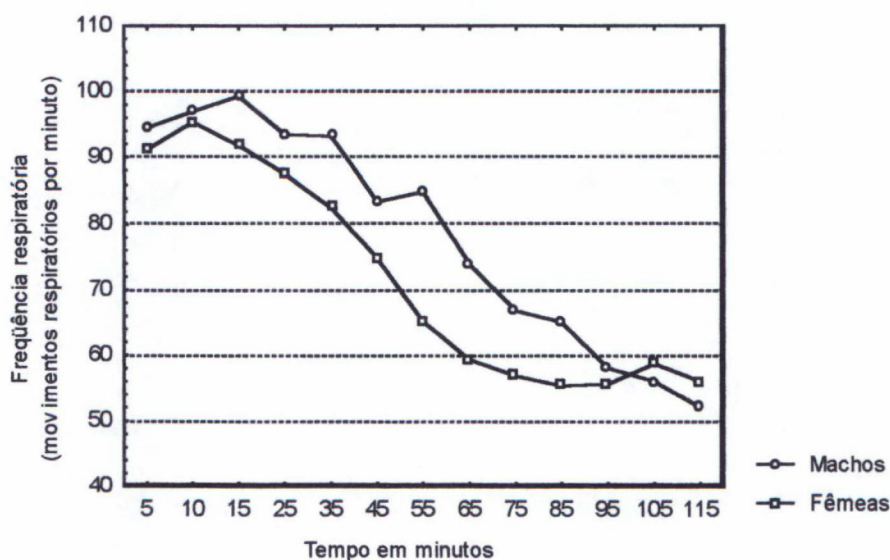


Figura 10. Frequência respiratória média de 33 machos e 20 fêmeas de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas.

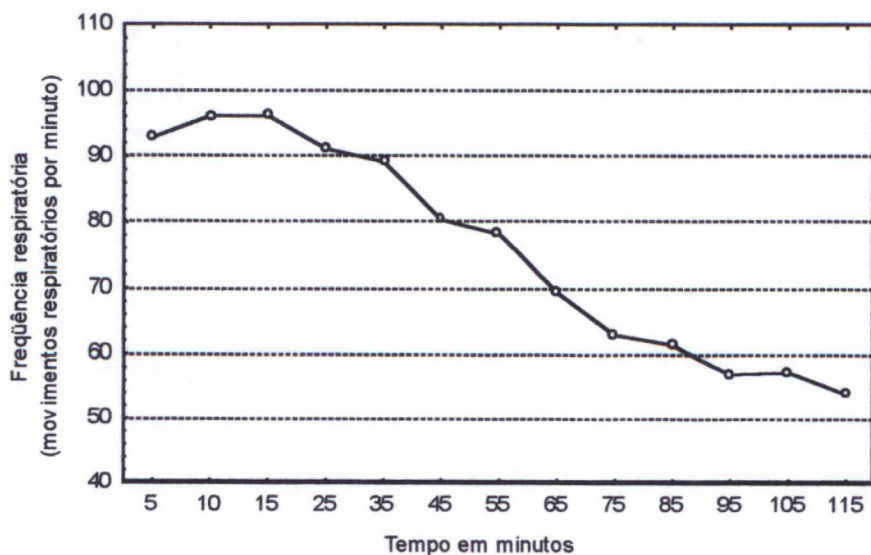


Figura 11. Frequência respiratória média de 53 exemplares de *Dasyprocta azarae* (33 machos e 20 fêmeas) submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas.



### 4.3.3 Temperatura retal

A temperatura retal dos animais variou de 28,9 a 40,9 graus Celsius ( $\bar{x} = 36,38 \pm 2,04$ ), sendo em média de aproximadamente 38,0 °C aos cinco minutos, e decrescendo para 33,5 °C aos 115 minutos. Para as fêmeas, ocorreram dois momentos, aos 75 e aos 115 minutos, em que houve um aumento de aproximadamente 1,2 °C em relação aos machos. A Tabela VIII traz os dados gerais referentes à temperatura retal, de acordo com o sexo. Os dados referentes à temperatura retal, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas, encontram-se nas Figuras 12 e 13. A análise de variância mostrou que houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre as temperaturas de machos e fêmeas ( $F = 22,59$ ;  $GL = 52$ ;  $p = 0,001$ ). O teste de Bartlett possibilita afirmar que as variâncias são homogêneas ( $X^2 = 55,31$ ).

Tabela VIII. Dados gerais referentes à temperatura retal de exemplares de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, segundo o sexo ( $n = 53$ ).

Sexo	Temperatura retal (°C)		
	Mínima	Máxima	Média $\pm$ desvio padrão
Masculino ( $n = 33$ )	28,9	40,0	36,12 $\pm$ 2,03
Feminino ( $n = 20$ )	31,5	40,9	36,77 $\pm$ 2,03
Ambos ( $n = 53$ )	28,9	40,9	36,38 $\pm$ 2,04

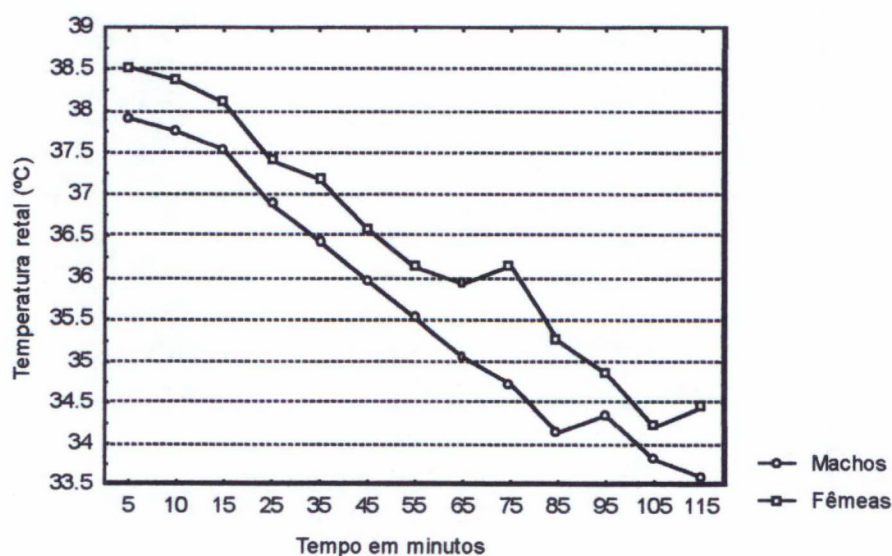


Figura 12. Temperatura retal média de 33 machos e 20 fêmeas de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas ( $n = 53$ ).

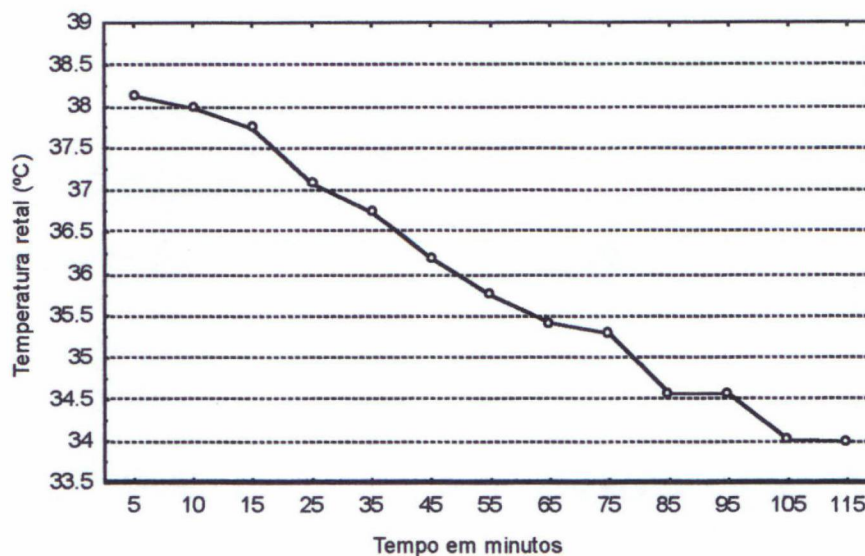


Figura 13. Temperatura retal média de 53 exemplares de *Dasyprocta azarae* (33 machos e 20 fêmeas) submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas.

#### 4.3.4 Diâmetro pupilar e salivação

Todos os animais (100,00%) mantiveram os olhos abertos no decorrer da contenção farmacológica e, quanto aos reflexos pupilares, apresentaram dilatação pupilar fixa.

Com respeito à salivação, não foi observada sialorréia em nenhum dos animais (0,00%).

## 4.4 AVALIAÇÃO DA CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA

### 4.4.2 Reações de sensibilidade dolorosa

Os Quadros III e IV demonstram as reações de sensibilidade dolorosa de 53 exemplares de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, ao pinçamento da orelha esquerda, de uma membrana interdigital dos membros torácico e pélvico esquerdos, de um dígito dos membros torácico e pélvico esquerdos, e da pele da região abdominal lateral esquerda, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas.

Quadro III. Reações de sensibilidade dolorosa de exemplares de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, ao pinçamento da orelha esquerda e de uma membrana interdigital dos membros torácico e pélvico esquerdos, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas (n = 53).

Tempo (min)	Reação ao pinçamento da orelha esquerda			Reação ao pinçamento de uma membrana interdigital do membro torácico esquerdo			Reação ao pinçamento de uma membrana interdigital do membro pélvico esquerdo		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
5	9 (16,98%)	6 (11,32%)	38 (71,70%)	23 (43,40%)	13 (24,53%)	17 (32,08%)	17 (32,08%)	11 (20,75%)	19 (35,85%)
10	16 (30,19%)	9 (16,98%)	27 (50,94%)	25 (47,17%)	17 (32,08%)	11 (20,75%)	32 (60,38%)	8 (15,09%)	13 (24,53%)
15	19 (35,85%)	14 (26,42%)	20 (37,74%)	32 (60,38%)	12 (22,64%)	9 (16,98%)	39 (73,58%)	8 (15,09%)	6 (11,32%)
25	13 (24,53%)	15 (28,30%)	25 (47,17%)	27 (50,94%)	16 (30,19%)	10 (18,87%)	37 (69,81%)	10 (18,87%)	6 (11,32%)
35	9 (16,98%)	17 (32,08%)	27 (50,94%)	25 (47,17%)	14 (26,42%)	14 (26,42%)	35 (66,04%)	10 (18,87%)	8 (15,09%)
45	11 (20,75%)	14 (26,42%)	27 (50,94%)	14 (26,42%)	21 (39,62%)	17 (32,08%)	30 (56,60%)	13 (24,53%)	9 (16,98%)
55	10 (18,87%)	14 (26,42%)	29 (54,72%)	11 (20,75%)	11 (20,75%)	28 (52,83%)	14 (26,42%)	13 (24,53%)	17 (32,08%)
65	5 (9,43%)	14 (26,42%)	27 (50,94%)	6 (11,32%)	12 (22,64%)	28 (52,83%)	10 (18,87%)	12 (22,64%)	24 (45,28%)
75	5 (9,43%)	13 (24,53%)	22 (41,51%)	3 (5,66%)	13 (24,53%)	22 (41,51%)	3 (5,66%)	13 (24,53%)	22 (41,51%)
85	0 (0,00%)	10 (18,87%)	21 (39,62%)	3 (5,66%)	8 (15,09%)	20 (37,74%)	2 (3,77%)	5 (9,43%)	24 (45,28%)
95	1 (1,89%)	6 (11,32%)	17 (32,08%)	1 (1,89%)	7 (13,21%)	16 (30,19%)	1 (1,89%)	4 (7,55%)	19 (35,85%)
105	1 (1,89%)	6 (11,32%)	11 (20,75%)	0 (0,00%)	5 (9,43%)	13 (24,53%)	0 (0,00%)	2 (3,77%)	16 (30,19%)
115	0 (0,00%)	4 (7,55%)	11 (20,75%)	0 (0,00%)	2 (3,77%)	13 (24,53%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	15 (28,30%)

A = ausência de reação; B = reação moderada; C = reação intensa

Quadro IV. Reações de sensibilidade dolorosa de exemplares de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, ao pinçamento de um dígito dos membros torácico e pélvico esquerdos, e da pele da região abdominal lateral esquerda, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas (n = 53).

Tempo (min)	Reação ao pinçamento de um dígito do membro torácico esquerdo			Reação ao pinçamento de um dígito do membro pélvico esquerdo			Reação ao pinçamento da pele da região abdominal lateral esquerda		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
5	6 (11,32%)	13 (24,53%)	34 (64,15%)	8 (15,09%)	7 (13,21%)	38 (71,70%)	11 (20,75%)	13 (24,53%)	29 (54,72%)
10	9 (16,98%)	13 (24,53%)	31 (58,49%)	16 (30,19%)	12 (22,64%)	25 (47,17%)	17 (32,08%)	12 (22,64%)	24 (45,28%)
15	12 (22,64%)	12 (22,64%)	29 (54,72%)	20 (37,74%)	13 (24,53%)	20 (37,74%)	23 (43,40%)	13 (24,53%)	17 (32,08%)
25	10 (18,87%)	17 (32,08%)	26 (49,06%)	20 (37,74%)	12 (22,64%)	21 (39,62%)	15 (28,30%)	20 (37,74%)	18 (33,96%)
35	6 (11,32%)	16 (30,19%)	30 (56,60%)	18 (33,96%)	9 (16,98%)	26 (49,06%)	19 (35,85%)	12 (22,64%)	22 (41,51%)
45	6 (11,32%)	13 (24,53%)	33 (62,26%)	15 (28,30%)	9 (16,98%)	28 (52,83%)	14 (26,42%)	20 (37,74%)	18 (33,96%)
55	3 (5,66%)	11 (20,75%)	36 (67,92%)	6 (11,32%)	9 (16,98%)	35 (66,04%)	11 (20,75%)	13 (24,53%)	26 (49,06%)
65	2 (3,77%)	11 (20,75%)	33 (62,26%)	3 (5,66%)	6 (11,32%)	37 (69,81%)	9 (16,98%)	13 (24,53%)	24 (45,28%)
75	2 (3,77%)	10 (18,87%)	26 (49,06%)	0 (0,00%)	5 (9,43%)	33 (62,26%)	9 (16,98%)	9 (16,98%)	20 (37,74%)
85	2 (3,77%)	6 (11,32%)	24 (45,28%)	2 (3,77%)	3 (5,66%)	26 (49,06%)	3 (5,66%)	10 (18,87%)	18 (33,96%)
95	0 (0,00%)	6 (11,32%)	19 (35,85%)	0 (0,00%)	2 (3,77%)	22 (41,51%)	2 (3,77%)	8 (15,09%)	14 (26,42%)
105	0 (0,00%)	4 (7,55%)	13 (24,53%)	0 (0,00%)	2 (3,77%)	16 (30,19%)	1 (1,89%)	4 (7,55%)	13 (24,53%)
115	0 (0,00%)	1 (1,89%)	14 (26,42%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	15 (28,30%)	1 (1,89%)	3 (5,66%)	11 (20,75%)

A = ausência de reação; B = reação moderada; C = reação intensa

#### 4.4.2.1 Reação ao pinçamento de um dígito do membro torácico esquerdo

Como será discutido adiante, o pinçamento de um dígito do membro torácico esquerdo foi selecionado como melhor método para interpretação judiciosa do estado clínico dos pacientes, com respeito à sensibilidade dolorosa. Assim sendo, este parâmetro foi eleito como padrão para avaliação da analgesia obtida durante a contenção farmacológica, juntamente com a reação à punção venosa, para colheita de sangue, e à marcação da(s) orelha(s).

Os dados referentes às reações de sensibilidade dolorosa dos animais ao pinçamento de um dígito do membro torácico esquerdo, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas, encontram-se no Quadro IV. A análise de variância mostrou que não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre as reações de machos e fêmeas ( $F = 3,74$ ;  $GL = 52$ ;  $p = 0,06$ ). Aos 55 minutos observou-se a maior frequência de animais manifestando reação do tipo "C" (67,92%).



#### 4.4.2.2 Reação à colheita de sangue por punção de uma veia pudenda externa

Os dados referentes às reações de sensibilidade dolorosa dos animais à colheita de sangue por punção de uma veia pudenda externa, realizada no vigésimo minuto após a injeção da associação de drogas, encontram-se na Tabela IX e na Figura 14. A análise de variância mostrou que houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre as reações de machos e fêmeas ( $F = 444,49$ ;  $GL = 52$ ;  $p = 0,001$ ).

Tabela IX. Reações de sensibilidade dolorosa de exemplares de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, à colheita de sangue por punção de uma veia pudenda externa, realizada no vigésimo minuto após a injeção da associação de drogas ( $n = 53$ ).

Tipo de reação	Machos (%)	Fêmeas (%)	Total (%)
A	29 (54,72%)	14 (26,42%)	43 (81,13%)
B	2 (3,77%)	3 (5,66%)	5 (9,43%)
C	2 (3,77%)	3 (5,66%)	5 (9,43%)

A = ausência de reação; B = reação moderada; C = reação intensa

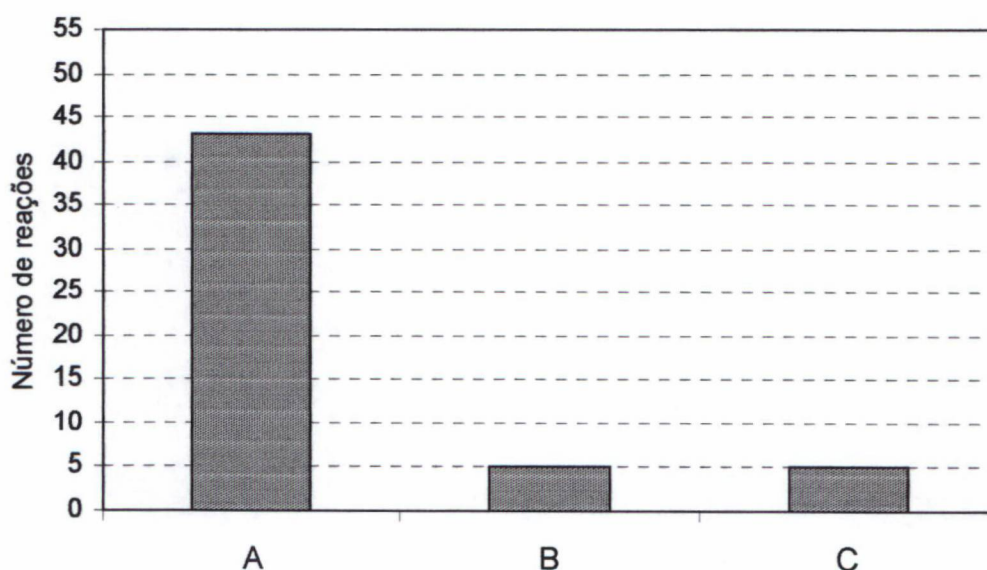


Figura 14. Reações de sensibilidade dolorosa de exemplares de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, à colheita de sangue por punção de uma veia pudenda externa, realizada no vigésimo minuto após a injeção da associação de drogas ( $n = 53$ ). (A = ausência de reação; B = reação moderada; C = reação intensa)



#### 4.4.2.3 Reação à marcação da(s) orelha(s)

Os dados referentes às reações de sensibilidade dolorosa dos animais à marcação da(s) orelha(s) por meio de cortes com tesoura cirúrgica, realizada no trigésimo minuto após a injeção da associação de drogas, encontram-se na Tabela X e na Figura 15. A análise de variância mostrou que houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre as reações de machos e fêmeas ( $F = 835,27$ ;  $GL = 51$ ;  $p = 0,01$ ).

Tabela X. Reações de sensibilidade dolorosa de exemplares de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, à marcação da(s) orelha(s) por meio de cortes com tesoura cirúrgica, realizada no trigésimo minuto após a injeção da associação de drogas ( $n = 52$ ).

Tipo de reação	Machos (%)	Fêmeas (%)	Total (%)
A	13 (25,000%)	4 (7,69%)	17 (32,69%)
B	5 (9,62%)	2 (3,85%)	7 (13,46%)
C	14 (26,92%)	14 (26,92%)	28 (53,85%)

A = ausência de reação; B = reação moderada; C = reação intensa

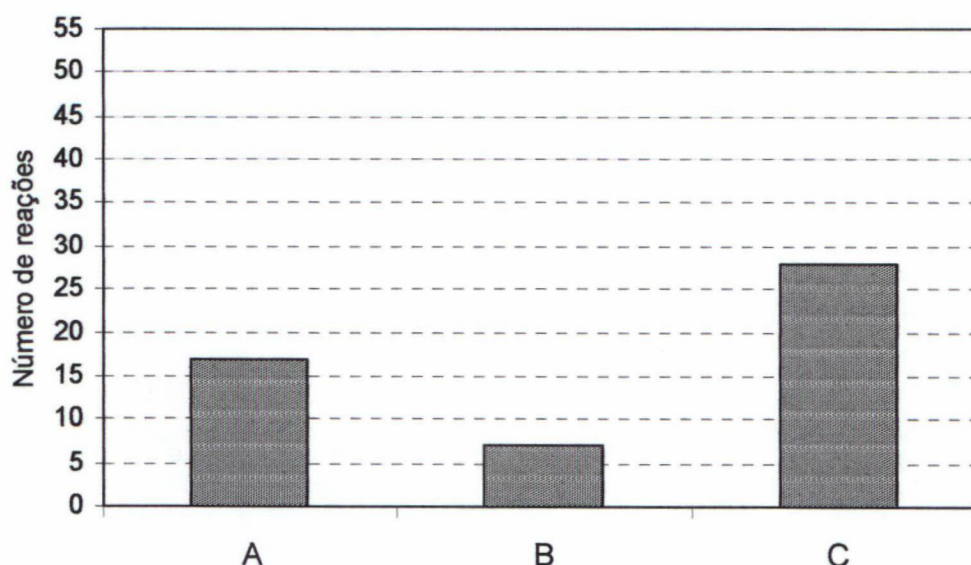


Figura 15. Reações de sensibilidade dolorosa de exemplares de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, à marcação da(s) orelha(s) por meio de cortes com tesoura cirúrgica, realizada no trigésimo minuto após a injeção da associação de drogas ( $n = 52$ ). (A = ausência de reação; B = reação moderada; C = reação intensa)

## 4.4.3 Miorrelaxamento

Os dados referentes ao miorrelaxamento dos animais, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas, encontram-se na Tabela XI, observando-se que a reação do tipo "A" foi mais freqüente, chegando a 94,34% aos 15 minutos. A análise de variância mostrou que houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre as reações de machos e fêmeas ( $F = 4,16$ ;  $GL = 52$ ;  $p = 0,04$ ).

Tabela XI. Miorrelaxamento de exemplares de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, conforme o tempo após a injeção da associação de drogas ( $n = 53$ ).

Tempo	Tipo de reação					
	A		B		C	
	Número de animais	Freqüência	Número de animais	Freqüência	Número de animais	Freqüência
5	46	86,79%	4	7,55%	3	5,66%
10	48	90,57%	3	5,66%	2	3,77%
15	50	94,34%	3	5,66%	0	0,00%
25	49	92,45%	4	7,55%	0	0,00%
35	47	88,68%	6	11,32%	0	0,00%
45	47	88,68%	4	7,55%	1	1,89%
55	38	71,70%	8	15,09%	4	7,55%
65	32	60,38%	5	9,43%	9	16,98%
75	27	50,94%	6	11,32%	5	9,43%
85	22	41,51%	5	9,43%	4	7,55%
95	16	30,19%	6	11,32%	2	3,77%
105	10	18,87%	5	9,43%	3	5,66%
115	10	18,87%	2	3,77%	3	5,66%

A = miorrelaxamento excelente; B = miorrelaxamento bom; C = miorrelaxamento ruim

#### 4.5 DURAÇÃO DA CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA E RECUPERAÇÃO CLÍNICA

A Tabela XII resume os dados referentes a número de animais, em relação ao tempo, com respeito a início do despertar, momento da impossibilidade de manipulação sem riscos, retorno da reação postural de endireitamento e retorno à ambulação normal.

Tabela XII. Situação de 53 exemplares de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, com respeito aos períodos decorridos para início do despertar, momento da impossibilidade de manipulação sem riscos, retorno da reação postural de endireitamento e retorno à ambulação normal.

Tempo em minutos	Início do despertar		Momento da impossibilidade de manipulação		Retorno da reação postural de endireitamento		Retorno à ambulação normal	
	Número de animais	Frequência	Número de animais	Frequência	Número de animais	Frequência	Número de animais	Frequência
40 a 50	7	13,21%	2	3,77%	-	-	-	-
51 a 60	4	7,55%	2	3,77%	1	1,89%	-	-
61 a 70	11	20,75%	7	13,21%	-	-	-	-
71 a 80	8	15,09%	8	15,09%	-	-	-	-
81 a 90	7	13,21%	8	15,09%	6	11,32%	-	-
90a 100	5	9,43%	5	9,43%	7	13,21%	-	-
101 a 110	4	7,55%	6	11,32%	4	7,55%	3	5,66%
111 a 120	7	13,21%	4	7,55%	8	15,09%	4	7,55%
121 a 130	-	-	11	20,75%	7	13,21%	-	-
131 a 140	-	-	-	-	5	9,43%	8	15,09%
141 a 150	-	-	-	-	4	7,55%	4	7,55%
151 a 160	-	-	-	-	2	3,77%	8	15,09%
161 a 170	-	-	-	-	4	7,55%	5	9,43%
171 a 180	-	-	-	-	2	3,77%	7	13,21%
181 a 190	-	-	-	-	1	1,89%	2	3,77%
191 a 200	-	-	-	-	1	1,89%	2	3,77%
201 a 210	-	-	-	-	1	1,89%	3	5,66%
211 a 220	-	-	-	-	-	-	3	5,66%
221 a 230	-	-	-	-	-	-	-	-
231 a 240	-	-	-	-	-	-	2	3,77%
241 a 250	-	-	-	-	-	-	-	-
251 a 260	-	-	-	-	-	-	-	-
261 a 270	-	-	-	-	-	-	-	-
271 a 280	-	-	-	-	-	-	1	1,89%
Total	53	100	53	100	53	100	53	100

#### 4.5.1 Início do despertar

Observaram-se os fenômenos definidos como característicos do início do despertar, tais como reações conscientes à estimulação por manipulação do corpo, sopros na face e ruídos externos, entre 40 e 120 minutos após a injeção da combinação de drogas, com média de  $79,24 \pm 23,08$  minutos, conforme demonstrado na Tabela XIII, que traz também os dados referentes a machos e fêmeas. A análise de variância do período em que ocorreu o início do despertar demonstrou que não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre o comportamento de machos e fêmeas ( $F = 0,0789$ ;  $GL = 52$ ;  $p = 0,779$ ). O teste de Bartlett possibilita afirmar que as variâncias são homogêneas ( $\chi^2 = 1,759$ ).

Tabela XIII. Período médio (em minutos) para início do despertar de machos e fêmeas de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina ( $n = 53$ ).

Sexo	Tempo em minutos (média $\pm$ desvio padrão)	Número de animais (%)
Masculino	78,54 $\pm$ 20,69	33 (62,27%)
Feminino	80,40 $\pm$ 27,11	20 (37,73%)
Ambos	79,24 $\pm$ 23,08	53 (100,00%)

#### 4.5.2 Momento da impossibilidade de manipulação

O momento em que a manipulação sem riscos dos animais tornou-se impossível variou de 44 a 124 minutos após a injeção da combinação de drogas, com média de  $92,62 \pm 23,21$  minutos, conforme demonstrado na Tabela XIV, que traz também os dados referentes a machos e fêmeas. A análise de variância do período em que a manipulação sem riscos tornou-se impossível demonstrou que não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre o comportamento de machos e fêmeas ( $F = 0,004$ ;  $GL = 52$ ;  $p = 0,946$ ). O teste de Bartlett possibilita afirmar que as variâncias são homogêneas ( $\chi^2 = 1,718$ ).

Tabela XIV. Período médio do momento (em minutos) da impossibilidade de manipulação de machos e fêmeas de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina (n = 53).

Sexo	Tempo em minutos (média ± desvio padrão)	Número de animais (%)
Masculino	92,45 ± 20,86	33 (62,27%)
Feminino	92,90 ± 27,24	20 (37,73%)
Ambos	92,62 ± 23,21	53 (100,00%)

#### 4.5.3 Momento do despertar – Retorno da reação postural de endireitamento

O momento em que se observou o retorno da reação postural de endireitamento variou de 52 a 209 minutos após a injeção da combinação de drogas, com média de 125,45 ± 32,27 minutos, conforme demonstrado na Tabela XV, que traz também os dados referentes a machos e fêmeas. A análise de variância do período em que os animais recuperaram a reação postural de endireitamento demonstrou que não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre o comportamento de machos e fêmeas ( $F = 0,015$ ;  $GL = 52$ ;  $p = 0,903$ ). O teste de Bartlett possibilita afirmar que as variâncias são homogêneas ( $\chi^2 = 0,126$ ).

Tabela XV. Período médio do momento do despertar (em minutos) de machos e fêmeas de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina (n = 53).

Sexo	Tempo em minutos (média ± desvio padrão)	Número de animais (%)
Masculino	125,03 ± 31,66	33 (62,27%)
Feminino	126,15 ± 34,06	20 (37,73%)
Ambos	125,45 ± 32,27	53 (100,00%)

#### 4.5.4 Retorno à ambulação normal

O momento em que se observou o retorno da capacidade de ambulação normal variou de 105 a 277 minutos após a injeção da combinação de drogas, com média de 164,94 ± 37,14 minutos, conforme demonstrado na Tabela XVI, que traz também os

dados referentes a machos e fêmeas. A análise de variância do período em que os animais retornaram à ambulação normal demonstrou que não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre o comportamento de machos e fêmeas ( $F = 0.369$ ;  $GL = 52$ ;  $p = 0,546$ ). O teste de Bartlett possibilita afirmar que as variâncias são homogêneas ( $\chi^2 = 2,81$ ).

Tabela XVI. Período médio do momento do retorno à ambulação normal de machos e fêmeas de *Dasyprocta azarae* submetidos a contenção farmacológica pela associação cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina ( $n = 53$ ).

Sexo	Tempo em minutos (média $\pm$ desvio padrão)	Número de animais (%)
Masculino	162,51 $\pm$ 32,01	33 (62,26%)
Feminino	168,95 $\pm$ 44,98	20 (37,73%)
Ambos	164,94 $\pm$ 37,14	53 (100,00%)

#### 4.5.6 Tempo de contenção

O tempo em que os animais permaneceram contidos variou de 52 a 209 minutos após a injeção da combinação de drogas, com média de 125,45  $\pm$  32,27 minutos, conforme demonstrado na Tabela XV, referente ao retorno da reação postural de endireitamento.

## 4.6 QUALIDADE DA RECUPERAÇÃO

Todos os animais (100,00%) apresentaram recuperação considerada excelente.

## V. DISCUSSÃO

A imobilização dos grandes roedores da fauna sul-americana constitui um problema na rotina de parques zoológicos e criadouros, bem como em situações de pesquisa em campo. A ausência de estudos aprofundados sobre a utilização de meios farmacológicos de contenção para tais animais, leva muitas vezes ao emprego de protocolos inadequados, que põem em risco a vida dos animais, e eventualmente a própria integridade física do pessoal que trabalha com esses animais.

A cutia (*Dasyprocta azarae*) é um roedor típico da fauna neotropical meridional e, como tantos outros representantes de nossa fauna selvagem, ainda é pouco estudada no que tange a aspectos biomédicos. Sua manutenção e reprodução em cativeiro, além de representarem formas de preservar a espécie, possibilitam também o estudo de suas características fisiológicas e seu potencial zootécnico. Para tanto, é essencial que tais animais, quando criados e mantidos pelo homem, recebam cuidados médicos adequados, destinados à manutenção de sua integridade física e capacidade reprodutiva. Segundo FOWLER (1985), a contenção é o fator que mais limita a qualidade da medicina de animais selvagens, sendo esta afirmação vivenciada na rotina das instituições que mantêm *Dasyprocta azarae* em cativeiro. A realização de certos procedimentos médicos e de manejo nesta espécie costuma ser problemática, devido a dificuldades em sua contenção. Isto ocorre principalmente em função de características comportamentais de defesa, e grande susceptibilidade ao estresse. Mesmo quando habituadas aos tratadores e às condições de cativeiro, as cutias reagem de modo enérgico a qualquer tipo de manipulação, com grandes riscos de se ferirem. Assim, da mesma forma que na maioria dos roedores selvagens, a realização de determinados procedimentos de manejo e atividades médicas, nesta espécie, exige o emprego de contenção por meios farmacológicos.

O presente estudo foi realizado com o objetivo principal de definir um método de trabalho que, com base na extrapolação alométrica interespecífica de doses previamente definidas de drogas para outra espécie, permita a definição de um protocolo adequado para a contenção farmacológica de *Dasyprocta azarae*. Buscou-se um método capaz de garantir a segurança tanto do animal quanto da equipe de trabalho, contribuindo para as condições de estudo, manejo e tratamento deste animal no criadouro onde se realizou o estudo, bem como em quaisquer outros criadouros, parques zoológicos e reservas de vida selvagem. Adicionalmente, buscou-se um maior

conhecimento dos aspectos biomédicos de *Dasyprocta azarae*, por meio da obtenção de dados referentes a temperatura retal, frequência cardíaca e frequência respiratória dos animais submetidos à contenção farmacológica.

Os dados para esta pesquisa foram obtidos sob condições reais de trabalho, durante a execução de procedimentos relacionados à rotina de parques zoológicos e criadouros de animais selvagens, tais como captura, contenção, biometria, determinação de sexo, marcação, exame físico, colheita de sangue e urina.

O número de animais utilizados no experimento, ainda que relativamente pequeno, se comparado aos experimentos realizados com animais domésticos, é bastante significativo quando se considera a dificuldade de obtenção de exemplares puros de *Dasyprocta azarae* para qualquer tipo de estudo. Muitos zoológicos brasileiros mantêm plantéis de cutias, de diversas espécies, mas geralmente se observa hibridação, oriunda de cruzamentos interespecíficos. Além disso, o número de animais cativos costuma ser pequeno.

O grupo de animais estudados, em função de suas características físicas e de criação, é uma amostra bastante representativa do que se encontraria em populações selvagens (LANGE, 1998). O fenótipo observado apresenta o mesmo padrão descrito na literatura, consubstanciando os dados citados por DEUTSCH & PUGLIA (1988), MARGARIDO (1989), BORGES (1989) e EMMONS (1990).

O método de captura, já adotado por LANGE (1998) mostrou-se bastante eficiente. O uso do puçá possibilitou, com rapidez e sem traumatismos, a captura dos animais diretamente de seus recintos, e transferência para o saco de pano. Este demonstrou ser equipamento de fundamental importância no manejo de *Dasyprocta azarae*, permitindo a restrição dos movimentos dos animais, sua pesagem e imobilização parcial previamente à injeção da associação de drogas.

O método empregado para pesar os animais, consistindo da pesagem do saco contendo o indivíduo, mostrou-se simples e eficaz. Este procedimento, por evitar o manuseio direto dos animais, contribui significativamente para reduzir os riscos do estresse e, conseqüentemente, os riscos anestésicos.

Os animais utilizados no experimento apresentaram pesos variando de 0,74 a 3,58 kg, com média de  $2,071 \pm 0,678$  kg. A variação e a média dos pesos dos animais estudados coincidiram com os dados de DEUTSCH & PUGLIA (1988), MARGARIDO (1989), BORGES (1989) e EMMONS (1990).

A seleção das drogas destinadas a compor a associação utilizada no experimento foi feita após ampla revisão bibliográfica e realização de experimentos preliminares. Optou-se pelo emprego da associação de um agente anestésico dissociativo, o



cloridrato de cetamina, a um sedativo com propriedades analgésicas e miorreaxantes, agonista de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , o cloridrato de xilazina, e um agente anticolinérgico, o sulfato de atropina. Atendendo ao propósito de padronização dos procedimentos, a associação de drogas administrada aos animais consistiu de cloridrato de cetamina, em solução a 10,00%, cloridrato de xilazina, em solução a 2,00%, e sulfato de atropina, em solução a 0,05%. A escolha ocorreu em função de tais concentrações representarem as apresentações, de cada uma das drogas, mais facilmente encontradas no comércio.

O cloridrato de cetamina é o fármaco mais amplamente utilizado na contenção de animais selvagens, sendo que a ordem RODENTIA não foge a esta regra. A droga apresenta ampla variação de efeitos nos diversos grupos taxonômicos, e até mesmo entre os vários gêneros e espécies de uma mesma família. Existe ampla variabilidade também no que diz respeito aos protocolos posológicos empregados, sendo propostas, para roedores, doses de 5,0 a 120,0 mg/kg (STUNKARD & MILLER, 1974; BECK, 1976; BACHER, POTKAY & BAAS, 1976; STOSKOPF, 1979; SEDGWICK, 1980; GENEVOIS *et al.*, 1984; GUITIN, 1984; CLARK & OLFERT, 1986; EISELE, 1986; FRASE & Van VUREN, 1989; SCHUCHMAN, 1989; PACHALY, 1991; PACHALY, 1992a,b; PACHALY, 1994a; PACHALY & BRITO, 1995a; PACHALY, 1996).

Seu uso isolado não é recomendável, pois além da capacidade de produzir desde simples sedação até anestesia cirúrgica dissociativa, pode dar origem também a diversos efeitos indesejáveis. Dentre estes, destacam-se a catalepsia, a ocorrência de episódios convulsivos e a sialorréia, bem como certas reações psicomotoras durante a recuperação anestésica. A presença de sialorréia não chega a representar um problema na rotina de trabalho com roedores selvagens, porém a ocorrência de processos convulsivos deve ser evitada, tanto para reduzir os riscos anestésicos quanto para facilitar a manipulação dos animais (BECK, 1976; SAWYER, EVANS & De YOUNG, 1977; WHITE, WAY & TREVOR, 1982; WRIGHT, 1982; MEYER JONES, BOOTH & McDONALD, 1983; FOWLER, 1986; PLUMB, 1991; PACHALY, 1994a, 1995; MUIR & HUBBEL, 1995).

Em função dos efeitos indesejáveis produzidos pelo uso do cloridrato de cetamina em espécies domésticas e selvagens, diversos autores preconizam a associação a outras drogas, como o sulfato de atropina e agonistas de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  (STUNKARD & MILLER, 1974; NAVARRO & FRIEDMAN, 1975; BACHER, POTKAY & BAAS, 1976; BECK, 1976; CULLEN & JONES, 1977; STEPHENSON, BLEVINS & CHRISTIE, 1978; KAPLAN, 1979; SEDGWICK, 1979; SEDGWICK, 1980; WRIGHT, 1982; MEYER-JONES, BOOTH & McDONALD, 1983; WALLACH & BOEVER, 1983;

FIALHO, 1985; FOWLER, 1986; LÉONARD, 1986; ALLERT & ADAMS, 1987; THURMON & BENSON, 1987; WHITE & FIELD, 1987; WIXSON *et al.*, 1987a; MASSONE, 1988; MANDSAGER & RAFFE, 1989; SCHUCHMAN, 1989; NATALINI & BIZANI, 1990; BELANT, 1991; PLUMB, 1991; BELANT, 1992; HASKINS, 1992; KLIDE, 1992; TRAVAINI *et al.*, 1992; JALANKA, 1993; ARNEMO, MOE & SOLI, 1994; BÓ *et al.*, 1994; FERRERAS *et al.*, 1994; GARNER & ADDISON, 1994; HOLZ, HOLZ & BARNETT, 1994; PACHALY, 1994a; SPELMAN *et al.*, 1994; AESCHBACHER, 1995; ARNEMO & SOLI, 1995; BAILEY *et al.*, 1995; BELTRÁN & TEWES, 1995; MATTHEWS, PETRINI & WOLFF, 1995; MUIR & HUBBEL, 1995; PACHALY, 1995; BELANT, 1996; HEARD, BEALE & OWENS, 1996; NICHOLLS *et al.*, 1996; OSOFSKY, McNUTT & HIRSCH, 1996; PACHALY, 1997; SLEEMAN, STEVENS & RAMSAY, 1997). O cloridrato de xilazina, como outros agonistas de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , induz a ocorrência de hipotensão e bradicardia, que podem ser controladas de maneira eficiente mediante o emprego concomitante do sulfato de atropina (PLUMB, 1991; HOLZ, HOLZ & BARNETT, 1994; PACHALY, 1995).

O animal modelo utilizado para o cálculo das doses de cada uma das drogas citadas foi o cão doméstico (*Canis familiaris*), por ser uma espécie para a qual as doses já haviam sido previamente estabelecidas, mediante estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos tradicionais. A padronização do peso do animal modelo em 10,00 kg baseou-se no peso médio dos exemplares adultos normalmente empregados em experimentação. As doses empregadas para cães e utilizadas como modelo neste experimento, foram definidas a partir da experiência clínica e das indicações da literatura para cloridrato de xilazina (PAPICH, 1995), cloridrato de cetamina (PAPICH, 1995) e sulfato de atropina (PLUMB, 1991). As doses definidas como modelo para os cálculos de extrapolação alométrica foram de 0,05 mg/kg para sulfato de atropina, 2,00 mg/kg para cloridrato de xilazina, e 20,00 mg/kg para cloridrato de cetamina, que representam as doses rotineiramente empregadas para contenção farmacológica de cães domésticos (PLUMB, 1991, PAPICH, 1995). A partir dessas doses-modelo foram feitos os cálculos de extrapolação alométrica, do cão doméstico para *Dasyprocta azarae*.

O emprego da extrapolação alométrica para a proposição de protocolos terapêuticos racionais é um conceito relativamente recente. Alguns autores, entretanto, indicam-no para espécies selvagens, como uma alternativa à inexistência de dados de experimentação laboratorial para tais animais, relatando resultados satisfatórios (GIBBONS, POKRAS & SEDGWICK, 1988; SEDGWICK, 1988a,b; SEDGWICK & POKRAS, 1988; SEDGWICK, POKRAS & KAUFMAN, 1990; MADER, 1991;

SEDGWICK, 1991; POKRAS, SEDGWICK & KAUFMAN, 1992; JOHNSON *et al.*, 1993; FOWLER, 1993; SEDGWICK, 1993; HARRISON, 1994; MARTIN & SEDGWICK, 1994; QUESENBERRY & HILLYER, 1994; SEDGWICK, 1994; TIMM, PICTON & TYLMAN, 1994; JACOBSON, 1995; PACHALY *et al.*, 1995; PACHALY & BRITO, 1995; PACHALY, BRITO & LACERDA, 1995a,b; PACHALY, BRITO & LANGE, 1995; PACHALY, BRITO & MANGINI, 1995; PACHALY, BRITO & SILVA, 1995; BRITO, PACHALY & KASECKER, 1995a,b,c; BRITO, PACHALY & LACERDA, 1995; SEDGWICK & BORKOWSKI, 1996; PACHALY & BRITO, 1996a,b; PACHALY *et al.*, 1996b,c; DORRESTEIN, 1997; GAMBLE *et al.*, 1997; HEARD, 1997; e PACHALY *et al.*, 1997).

Uma vez que a extrapolação alométrica de doses deriva de um método matemático bastante complexo, objetivou-se nesta pesquisa definir um método simplificado para os cálculos, de maneira a possibilitar seu emprego rotineiro para *Dasyprocta azarae*, bem como de outros animais selvagens, em zoológicos, criadouros e pesquisas de campo. Assim, utilizando-se o programa *Microsoft Excel 7.0*, foi elaborada uma planilha contendo as doses de cada uma das drogas empregadas no experimento, para exemplares de *Dasyprocta azarae* com pesos entre 0,50 kg e 4,00 kg, a intervalos de 0,05 kg (Quadro II). A montagem da referida planilha foi baseada nas fórmulas matemáticas estabelecidas para o cálculo alométrico, iniciando pelo cálculo da taxa metabólica basal do animal modelo e do animal alvo, através da multiplicação do valor 70 (constante de proporcionalidade K para mamíferos placentários) pelo peso de cada animal elevado ao valor 0,75 (expoente de massa da equação de Kleiber). A seguir, a dose da droga recomendada para o animal modelo, em mg/kg, foi dividida por sua taxa metabólica basal, obtendo-se, como resultado, a dose da droga para o modelo, em mg/kcal. Tal resultado foi multiplicado pelo valor da taxa metabólica basal do animal alvo, obtendo-se assim a dose total, em mg, a administrar ao animal alvo em questão. Para determinar a dose para o peso do animal alvo, em mg/kg, dividiu-se a dose total pelo seu peso. O emprego dessa planilha mostrou ser extremamente eficiente, facilitando sobremaneira a definição rápida e segura das doses exatas de cada uma das drogas a administrar a cada cutia.

O método empregado para a administração da associação de drogas mostrou-se simples, prático e plenamente eficaz. Tanto a mistura de todas as drogas em uma mesma seringa descartável provida de agulha de médio calibre, quanto a injeção pela via intramuscular, valorizaram o conceito de que em procedimentos de anestesia de campo devem ser priorizadas a praticidade e a facilidade na administração das drogas (SEDGWICK, 1979). A via intramuscular permitiu a administração rápida e segura da

associação de drogas, coincidindo com os dados de BECK (1976), SEDGWICK (1979; 1988) e PACHALY (1995; 1997), segundo os quais esta é a via mais indicada para animais selvagens, além de STOSKOPF (1979), SEDGWICK (1980), WALLACH & BOEVER (1983), GENEVOIS *et al.* (1984), CLARK & OLFERT (1986), WHITE & FIELD (1987), FRASE & Van VUREN (1989) e PACHALY (1992b), que consideram-na a mais adequada para roedores, em situações de trabalho de campo.

A perda da reação postural de endireitamento, ou seja, da capacidade de recuperar a posição quadrúpede após o decúbito, atuou como principal indicativo da indução do estado de contenção farmacológica. Esta indução foi rápida, como geralmente ocorre quando da utilização de agentes dissociativos (BECK, 1976; WRIGHT, 1982; FOWLER, 1986). Observou-se decúbito, com perda da reação postural de endireitamento, entre 0,5 a 5,0 minutos após a injeção da associação de drogas, com média de  $2,02 \pm 1,21$  minutos. O tempo para perda da reação postural de endireitamento foi significativamente menor em machos ( $\bar{x} = 1,74 \pm 0,98$  minutos) que em fêmeas ( $\bar{x} = 2,47 \pm 1,41$  minutos). A explicação para tal diferença reside, dentre outros fatores, no fato da reação dos machos estar relacionada a sua atividade metabólica maior que a das fêmeas, possibilitando absorção e efeito mais rápidos das drogas. Dos hormônios androgênicos naturais produzidos pelos mamíferos, a testosterona é o mais importante (McDONALD, 1992). Além de seus efeitos sobre as características sexuais secundárias masculinas, a testosterona atua sobre o metabolismo como agente anabólico, bem como é responsável pelo comportamento mais agressivo e a maior atividade física dos machos (HADLEY, 1988; McDONALD, 1992; WILSON, 1995).

Os dados referentes a parâmetros vitais pesquisados neste experimento foram colhidos aos 5, 10, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 95, 105 e 115 minutos após a injeção da associação de drogas. Devido à ausência de dados bibliográficos sobre *Dasyprocta azarae* no que se refere a temperatura retal, frequência cardíaca e frequência respiratória basais e, pela impossibilidade de aferição destes parâmetros previamente à administração da associação de drogas, não houve maneira de estabelecer comparações, pois os dados obtidos são os únicos disponíveis para a espécie. Além disso, considerou-se o tempo entre a captura e a administração da associação de drogas como situação estressante, potencialmente capaz de induzir alterações naqueles dados vitais.

Cada uma das drogas componentes da associação apresenta efeitos sobre o aparelho cardiovascular. Tais efeitos muitas vezes são antagonicos, em função do próprio interesse de que a associação proporcione segurança aos animais. Assim, o efeito estimulante sobre o sistema circulatório observado na utilização isolada do cloridrato de

cetamina, ocasionando taquicardia e hipertensão arterial (WRIGHT, 1982; MASSONE, 1988), é em parte bloqueado pelo cloridrato de xilazina, que apresenta potente ação hipotensora e bradicardizante (SOMA, 1971; SAWYER, EVANS & De YOUNG, 1977; SEDGWICK, 1979; WRIGHT, 1982; MEYER JONES, BOOTH & Mc DONALD, 1983; FIALHO, 1985; FOWLER, 1986; MANDSAGER & RAFFE, 1989). O sulfato de atropina apresenta efeito contrário a tais ações do cloridrato de xilazina, sendo neste caso empregado para evitar os riscos da bradicardia e da hipotensão, conforme SOMA (1971), SOMA & PENNEY (1975), WRIGHT (1982) e MASSONE (1988). A frequência cardíaca verificada no experimento variou de 72 a 240 batimentos cardíacos por minuto ( $\bar{x} = 150,93 \pm 31,48$  batimentos por minuto). Entre o quinto e o décimo minutos após a injeção da associação de drogas, manteve-se, em média, entre 170 e 165 batimentos por minuto. Ocorreu um decréscimo progressivo, sendo que aos 105 minutos a frequência média encontrava-se por volta de 135 batimentos por minuto, após o que iniciou processo de elevação. Não se observou diferença significativa entre as frequências cardíacas de machos e fêmeas. A elevada frequência inicial pode ser creditada ao estresse devido aos procedimentos de captura, pesagem e administração da associação de drogas, bem como a uma ação inicial mais intensa do sulfato de atropina. A diminuição progressiva observada a seguir é compatível com uma estabilização da função circulatória, estando a ação bradicardizante do cloridrato de xilazina contrabalançada pelos efeitos do cloridrato de cetamina e do sulfato de atropina. A elevação observada ao final é indicativa da recuperação dos animais, em função da biotransformação e eliminação das drogas. A inexistência de dados bibliográficos e a impossibilidade de aferição dos dados referentes à frequência cardíaca, previamente à contenção farmacológica, dificultam uma discussão mais abrangente de tais resultados.

A frequência respiratória verificada no experimento variou de 20 a 192 movimentos respiratórios por minuto ( $\bar{x} = 80,63 \pm 29,09$ ). Entre o quinto e o vigésimo quinto minutos após a injeção da associação de drogas, manteve-se, em média, entre 90 e 100 movimentos respiratórios por minuto. A partir daí, caiu progressivamente, sendo que entre 95 e 115 minutos após a injeção da associação de drogas, ficou entre 50 e 60 movimentos respiratórios por minuto, em média. Observou-se diferença significativa entre as frequências respiratórias de machos e fêmeas, sendo que os machos apresentaram frequências mais elevadas ( $\bar{x} = 83,84 \pm 26,54$ ) que as fêmeas ( $\bar{x} = 75,24 \pm 32,48$ ). A elevada frequência inicial pode ser creditada ao estresse devido aos procedimentos de captura, pesagem e administração da associação de drogas. A queda progressiva observada a seguir é compatível com o estado de contenção farmacológica. A maior frequência respiratória observada nos machos pode ser devida à

ação da testosterona sobre sua atividade orgânica, que tende a ser maior que a das fêmeas (HADLEY, 1988; McDONALD, 1992; WILSON, 1995). A inexistência de dados bibliográficos e a impossibilidade de aferição dos dados referentes à frequência respiratória de machos e fêmeas, previamente à contenção farmacológica, assim como ocorreu em relação à frequência cardíaca, dificultam uma discussão mais abrangente de tais resultados.

A temperatura retal dos animais variou de 28,9 a 40,9 graus Celsius ( $\bar{x} = 36,38 \pm 2,04$  °C), sendo em média de aproximadamente 38,0 °C aos cinco minutos, e decrescendo progressivamente para 33,5 °C aos 115 minutos. Observou-se diferença significativa entre as temperaturas retais de machos (variação de 28,9 a 40,0 °C,  $\bar{x} = 36,12 \pm 2,03$  °C) e fêmeas (variação de 31,5 a 40,9 °C,  $\bar{x} = 36,77 \pm 2,03$  °C). Para as fêmeas, ocorreram dois momentos, aos 75 e aos 115 minutos, em que houve um aumento de aproximadamente 1,2 °C em relação aos machos. Não se encontrou uma explicação plenamente adequada para tal diferença. Em termos hipotéticos, é possível imaginar que a maior atividade metabólica dos machos, devida à ação da testosterona, fez com que o efeito da contenção farmacológica sobre o centro nervoso termo-regulador, localizado no hipotálamo, fosse mais intenso. Contudo, a carência de informações a este respeito, e a impossibilidade de aferição dos dados referentes à temperatura retal de machos e fêmeas, previamente à contenção farmacológica, ainda não permitem a comprovação desta hipótese.

Quanto à expressiva diminuição progressiva observada na temperatura retal, tanto de machos quanto de fêmeas, é importante mencionar que a maioria dos anestésicos causa hipotermia, por inibição de mecanismos termo-reguladores centrais e periféricos. Os mecanismos centrais incluem alterações na taxa metabólica e respostas comportamentais, enquanto os mecanismos periféricos incluem tremor, vasoconstrição e sudorese, entre outros (WIXSON *et al.*, 1987b; SCHMIDT-NIELSEN, 1996). O decréscimo na temperatura corporal é um efeito secundário freqüente da anestesia, e muitos dos anestésicos comumente empregados afetam diretamente os mecanismos termo-reguladores, tanto centrais quanto periféricos, provocando grandes alterações na temperatura central e periférica (HALL, 1978; WIXSON *et al.*, 1987b). Obviamente, a imobilidade, critério geral pelo qual todos os anestésicos são primariamente julgados, inibe diretamente a termo-regulação comportamental, por inibir a movimentação e, eventualmente, o tremor (WIXSON *et al.*, 1987b). Devido a seu pequeno tamanho e alta taxa metabólica, os roedores são particularmente suscetíveis à perda de calor para o ambiente, durante anestesia. Assim, segundo WIXSON *et al.* (1987b), é possível que a perda da homeostase térmica possa ser uma importante

causa da alta mortalidade freqüentemente relatada após a anestesia de roedores de laboratório. Na presente pesquisa, apesar da severa hipotermia observada nos animais, durante o período de monitorização anestesiológica, não se observou mortalidade, e a recuperação após a contenção farmacológica ocorreu sem quaisquer percalços, como será discutido a seguir. Isto sugere que estudos especialmente voltados à temperatura central de cutias, e suas variações, devam ser conduzidos. Nenhuma das cutias, observadas até recobrem a capacidade de ambulação normal, apresentou tremores. Quanto à causa preponderante da hipotermia observada nas cutias, é possível supor que tenha sido a depressão provocada pelo cloridrato de cetamina sobre o centro nervoso de termo-regulação, mencionada por WRIGHT (1982), LIN, CHEN & PANG (1978) e WIXSON *et al.* (1987b).

Os dados referentes a temperatura retal, freqüência cardíaca freqüência respiratória, tanto neste experimento como em outros em que animais selvagens necessitem ser sedados ou anestesiados, para que se possa realizar a coleta de dados biológicos, devem ser interpretados de modo cuidadoso. Ao contrário do que ocorre com animais domésticos, diversos fatores influenciam os valores considerados "normais" para parâmetros vitais. Procedimentos de investigação biomédica que dependam de captura e contenção prévias sempre estarão sujeitos às interferências do estresse. O estresse "agudo", relacionado à liberação de catecolaminas durante a realização de tais procedimentos, é capaz de alterar substancialmente os dados coletados (PACHALY, 1994b). Atua da mesma forma o estresse "crônico", devido ao cativeiro prolongado, sob condições inadequadas de manejo, em que ocorre hipercortisolemia crônica (PACHALY, 1994b). O uso da palavra "normal", portanto, está condicionado às necessidades de emprego e interpretação que se dão a tais valores. A importância do estabelecimento de valores de referência para animais selvagens em suas condições ambientais naturais deve, evidentemente, ser enfatizada. Entretanto, em termos práticos, isto geralmente não é possível, uma vez que os estudos geralmente são realizados em animais de cativeiro. De qualquer forma, quaisquer dados obtidos em populações como a estudada nesta pesquisa, tornam-se importantes para o acompanhamento médico de outros animais submetidos a procedimentos semelhantes de contenção farmacológica. Assim, a experiência clínica permite considerar os dados obtidos como "normais" para os indivíduos da amostra populacional estudada, quando submetidos aos procedimentos de contenção farmacológica aqui mencionados.

A sialorréia é um efeito freqüente da utilização do cloridrato de cetamina em roedores (STUNKARD & MILLER, 1974; BECK, 1976; WHITE & FIELD, 1987; PACHALY,

1992c). No presente estudo, entretanto, o exame físico não revelou a existência de hipersecreção brônquica ou sialorréia em nenhum animal, situação que se atribuiu à ação terapêutica do sulfato de atropina.

Todos os animais mantiveram os olhos abertos no decorrer do processo de contenção farmacológica, em função da ação do cloridrato de cetamina, de acordo com as citações de SOMA (1975) e MEYER JONES, BOOTH & McDONALD (1983), para animais domésticos, e de PACHALY (1992b), para *Agouti paca*. Com respeito às reações pupilares, todos apresentaram dilatação pupilar fixa, efeito creditado ao sulfato de atropina, de acordo com o mencionado por MEYER JONES, BOOTH & McDONALD (1983), para animais domésticos, e PACHALY (1992b), para *Agouti paca*. Com a finalidade de evitar a dessecação das córneas durante a contenção farmacológica, foi realizada a irrigação dos olhos dos animais com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%, a cada vez que se realizou o exame anestesiológico.

O exame anestesiológico consistiu da avaliação da sensibilidade dolorosa e do miorelaxamento. A estes parâmetros, que serviram de base à avaliação da qualidade do estado anestésico, atribuiu-se a conceituação "excelente", "bom" e "ruim". Realizou-se a avaliação da maneira menos subjetiva possível, estabelecendo-se pontos específicos que deveriam estar presentes ou ausentes para atribuição dos conceitos. O método empregado para avaliação daqueles parâmetros mostrou-se simples e eficaz, bem como a sua interpretação. O exame anestesiológico foi baseado no método proposto para *Agouti paca* por PACHALY (1992b), com alterações destinadas a possibilitar maior acurácia. A sensibilidade dolorosa foi testada periodicamente, nos tempos mencionados para os parâmetros vitais, por meio da avaliação da resposta ao beliscamento, com pinça hemostática, da orelha esquerda, de uma membrana interdigital do membro torácico esquerdo, de uma membrana interdigital do membro pélvico esquerdo, de um dígito do membro torácico esquerdo, de um dígito do membro pélvico esquerdo e da pele da região abdominal lateral esquerda. Após a avaliação preliminar das reações aos testes de sensibilidade dolorosa, foi possível definir a qual dos testes um maior número de animais reagiu com manifestações de dor, durante maior espaço de tempo. Este critério mostrou que a avaliação da reação ao pinçamento de um dígito do membro torácico esquerdo revelou-se o melhor método para interpretação judiciosa do estado clínico dos pacientes, com respeito à sensibilidade dolorosa. Assim sendo, este parâmetro foi eleito como padrão para avaliação da analgesia obtida durante a contenção farmacológica, juntamente com a reação à punção venosa, para colheita de sangue, e à marcação da(s) orelha(s).



A classificação da qualidade da analgesia foi feita levando em consideração as reações de sensibilidade dolorosa ao pinçamento de um dígito do membro torácico esquerdo, avaliadas aos 10, 15, 25 e 35 minutos após a injeção (n = 53), bem como a reação à colheita de sangue por punção de uma veia pudenda externa, avaliada 20 minutos após a injeção (n = 53), e a reação à marcação da(s) orelhas, avaliada 30 minutos após a injeção (n = 52). Isto se justifica em função do fato de que a grande maioria dos procedimentos médicos e de manejo realizados rotineiramente com exemplares de *Dasyprocta azarae* terem duração menor que 20 minutos, e se iniciarem alguns minutos após observada a perda da reação postural de endireitamento.

Em termos gerais, os dados apresentados no Quadro IV e na Figura 14 mostram que analgesia ruim (C) foi observada em mais de 50,00% dos casos, entre os 10 e os 35 minutos após a injeção da associação de drogas. Tal fato permite concluir que a contenção farmacológica em estudo não deve ser recomendada como método único para contenção de exemplares de *Dasyprocta azarae* que necessitem ser submetidos a procedimentos muito dolorosos, como grandes cirurgias, por exemplo.

Quanto à reação à punção de uma veia pudenda externa para colheita de sangue (Tabela IX, Figura 15), o fato de 43 indivíduos (81,13%) terem apresentado analgesia excelente (A), e outros cinco animais (9,43%) terem apresentado analgesia boa (B), indica o método em estudo como plenamente adequado à contenção farmacológica de exemplares de *Dasyprocta azarae* que necessitem ser submetidos a procedimentos medianamente dolorosos ou incômodos, como a própria colheita de sangue, colheita de fezes por sondagem retal, colheita de urina por compressão vesical ou por punção vesical, realização de curativos e aplicação de bandagens.

A classificação da qualidade da contenção farmacológica baseou-se no miorrelaxamento observado aos 10, 15, 25 e 35 minutos após a injeção da associação de drogas. Isto se justifica em função do fato de que a grande maioria dos procedimentos médicos e de manejo realizados rotineiramente com exemplares de *Dasyprocta azarae* terem duração menor que 20 minutos, e se iniciarem alguns minutos após observada a perda da reação postural de endireitamento.

Em termos gerais, os dados apresentados na Tabela XI e nas Figuras 17, 18 e 19 mostram que contenção farmacológica excelente foi observada em cerca de 90,00% dos casos, entre os 10 e os 35 minutos após a injeção da associação de drogas. Adicionalmente, contenção farmacológica boa foi observada em mais de 5,00% dos casos. Assim, é possível indicar o método em estudo como plenamente adequado à contenção farmacológica de exemplares de *Dasyprocta azarae* que necessitem ser

submetidos a procedimentos indolores, como a realização de exame físico, biometria e determinação de sexo.

A duração da contenção farmacológica e a recuperação clínica foram interpretadas com base na avaliação do tempo decorrido, em minutos, entre a injeção da associação de drogas e o início do despertar, o momento da impossibilidade de manipulação do animal contido, o retorno da reação postural de endireitamento e, finalmente, o retorno da ambulação normal.

Os fenômenos característicos do início do despertar, tais como reações conscientes à estimulação por manipulação do corpo, sopros na face e ruídos externos, foram percebidos entre 40 e 120 minutos após a injeção da combinação de drogas, com média de  $79,24 \pm 23,08$  minutos. O momento em que se tornou impossível manipular os animais, sem riscos de ferimentos para os mesmos ou para as pessoas envolvidas no trabalho, variou de 44 a 124 minutos após a injeção da combinação de drogas, com média de  $92,62 \pm 23,21$  minutos. O momento em que se observou o retorno da reação postural de endireitamento variou de 52 a 209 minutos após a injeção da combinação de drogas, com média de  $125,45 \pm 32,27$  minutos. O retorno da capacidade de ambulação normal foi observado entre 105 e 277 minutos após a injeção da combinação de drogas, com média de  $164,94 \pm 37,14$  minutos. O tempo em que os animais permaneceram contidos variou de 52 a 209 minutos após a injeção da combinação de drogas, com média de  $125,45 \pm 32,27$  minutos. Todos os animais (100,00%) apresentaram recuperação considerada excelente. Não se observaram reações de despertar, e não houve nenhum óbito. Tais características demonstram a segurança e a eficiência do método estudado, permitindo recomendá-lo para a contenção farmacológica de *Dasyprocta azarae*, tanto em parques zoológicos e criadouros, quanto em trabalhos de campo. É muito importante, entretanto, frisar a necessidade de acompanhamento clínico de cada animal, em ambiente tranquilo e silencioso, até que recobre plenamente a capacidade ambulatoria.

## VI. CONCLUSÕES

Os resultados da avaliação do emprego de protocolos posológicos individuais para a associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, calculados com base em extrapolação alométrica interespecífica, para contenção farmacológica de *Dasyprocta azarae*, permitem as seguintes conclusões:

- O método alométrico de cálculo de doses mostrou-se eficaz, permitindo a extrapolação segura de doses do cão doméstico para *Dasyprocta azarae*.
- A associação de drogas proposta mostrou-se eficaz e segura para a contenção por meios farmacológicos de *Dasyprocta azarae*.
- Não foram observadas quaisquer reações adversas que contra-indicassem o emprego do método de contenção farmacológica proposto em *Dasyprocta azarae*.
- Todos os parâmetros vitais avaliados durante a vigência da contenção farmacológica mantiveram-se dentro de padrões compatíveis com o retorno à vida normal.
- O método de contenção farmacológica proposto permite a realização de procedimentos médicos e de manejo rotineiramente necessários em exemplares de *Dasyprocta azarae* mantidos em cativeiro, ou mesmo de vida livre.
- O método de contenção farmacológica proposto não permite a realização de procedimentos cirúrgicos.
- O método de contenção farmacológica proposto é adequado ao uso por parques zoológicos e criadouros de animais selvagens que mantêm plantéis de *Dasyprocta azarae*, sendo viável mesmo em instituições com recursos técnicos e financeiros limitados.
- O método de contenção farmacológica proposto é extremamente seguro, não tendo ocorrido nenhum óbito durante a realização do experimento.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLERT, J.A.; ADAMS, H.R. Pharmacologic considerations in selection of tranquilizers, sedatives and muscle relaxant drugs used in inducing animal restraint. *Journal of the american veterinary medical association*, Schaumburg, v. 191, n. 10, p. 1241-1244, nov. 1987.
- ANCRENAZ, M. Use of atipamezole to reverse xylazine tranquilization in captive arabian oryx (*Oryx leucoryx*). *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 30, n. 4, p. 592-595, oct. 1994.
- ARNEMO, J. M.; MOE, R. O.; SOLI, N. E. Immobilization of captive pine martens (*Martes martes*) with medetomidine-ketamine and reversal with atipamezole. *Journal of zoo and wildlife medicine*, Lawrence, v. 25, n. 4, p. 548-554, dec. 1994.
- ARNEMO, J. M.; SOLI, N. E. Chemical immobilization of free-ranging european hedgehogs (*Erinaceus europaeus*). *Journal of zoo and wildlife medicine*, Lawrence, v. 26, n. 2, p. 246-251, jun. 1995.
- BACHER, J. D.; POTKAY, S.; BAAS, E. J. An evaluation of sedatives and anesthetics in the agouti (*Dasyprocta* sp.). *Laboratory Animal science*, Cordova, v. 26, n. 2, p. 195-198. 1976.
- BAILEY, T. A.; BAKER, C. A.; NICHOLLS, P. K.; WILSON, K. Reversible anesthesia of the blue duiker (*Cephalophus monticola*) with medetomidine and ketamine. *Journal of zoo and wildlife medicine*, Lawrence, v. 26, n. 2, p. 237-239, jun. 1995.
- BECK, C.C. Vetalar (ketamine HCl): A unique cataleptoid anesthetic agent for multispecies usage. *Journal of zoo animal medicine*, Atlanta, v. 7, n. 3, p. 11-38, sept. 1976.
- BELANT, J. L. Field immobilization of american martens (*Martes americana*) and short-tailed weasels (*Mustela erminea*). *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 28, n. 4, p. 662-665, oct. 1992.
- BELANT, J. L. Immobilization of fishers (*Martes pennanti*) with ketamine hydrochloride and xylazine hydrochloride. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 27, n. 2, p. 328-330, apr. 1991.
- BELANT, J. L. Immobilization of muskrats (*Ondatra zibethicus*) with ketamine and xylazine. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 32, n. 1, p. 152-155, jan. 1996.
- BELTRÁN, J. F.; TEWES, M. E. Immobilization of ocelots and bobcats with ketamine hydrochloride and xylazine hydrochloride. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 31, n. 1, p. 43-48, jan. 1995.

- BÓ, R. F.; PALOMARES, F.; BELTRÁN, J. F.; DE VILLAFANE, G.; MORENO, S. Immobilization of coypus (*Myocastor coypus*) with ketamine hydrochloride and xylazine hydrochloride. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 30, n. 4, p. 596-598, oct. 1994.
- BORGES, C.R.S. *Composição mastofaunística do Parque Estadual de Vila Velha, Ponta Grossa, Paraná, Brasil*. Curitiba, 1989. Tese (Mestrado em Zoologia) - Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.
- BRITO, H.F.V., PACHALY, J.R.; KASECKER, G.G. Emprego da extrapolação alométrica interespecífica no cálculo da dose de cloridrato de xilazina e sulfato de atropina, para a contenção de um elefante africano (*Loxodonta africana*). In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, (1995, Curitiba). *Resumos...* Curitiba, 1995. 80 p. p. 12.
- BRITO, H.F.V., PACHALY, J.R.; KASECKER, G.G. Emprego do cloridrato de detomidina, em associação a cloridrato de ketamina e sulfato de atropina, para a contenção de um tigre (*Panthera tigris*), com base em extrapolação alométrica interespecífica. In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, (1995, Curitiba). *Resumos...* Curitiba, 1995. 80 p. p. 13.
- BRITO, H.F.V., PACHALY, J.R.; KASECKER, G.G. Emprego do cloridrato de xilazina, em associação a sulfato de atropina, na contenção de um tigre (*Panthera tigris*), com base em extrapolação alométrica interespecífica. In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, (1995, Curitiba). *Resumos...* Curitiba, 1995. 80 p. p. 14.
- BRITO, H.F.V.; PACHALY, J.R.; LACERDA, O. Emprego de cloridrato de detomidina em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropina, na contenção de um puma (*Felis concolor*), com base em extrapolação alométrica. In: I Jornada de Medicina de Animais Selvagens e de Pequenos Ruminantes do Cone Sul, (1995, Curitiba). *Anais...*, Curitiba, 1995. 16 p. p. 2.
- BROWN, J.H.; TAYLOR, P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G. (Eds.) *The pharmacological basis of therapeutics*. 9. ed. New York: McGraw-Hill, 1996. 1905 p. p. 150.
- CABRERA, A. Género Agouti. In:\_\_\_\_\_. *Catalogo de los mamiferos de America del Sur*. Buenos Aires: CONI, 1961. 732 p. p. 593-595.
- CABRERA, A.; YEPES, J. *Mamiferos sud-americanos (Vida, constumbres y descripción)*. Buenos Aires: Compañia Argentina de Editores, 1940. 370 p. p. 230.
- CALDER, W.A. *Size, function and life history*. Cambridge: Harvard University Press, 1984. 378 p.
- CHRISMAN, C.L. Limb paralysis. In: AIELLO, S.E. (Ed.) *The Merck veterinary manual*. 8. ed. Philadelphia: National Publishing, 1998. 2305 p. p. 943.

- CLARK, J.D.; OLFERT, E.D. Rodents (Rodentia). In: FOWLER, M.E. (Ed.) *Zoo & wild animal medicine*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986. 1127 p. p. 728-737.
- COSTA, R.C.; PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V. Uso de um neuroléptico de ação prolongada (decanoato de haloperidol) no tratamento de dermatite psicogênica em gato doméstico. In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, (1995, Curitiba). *Resumos...* Curitiba, 1995. 80 p. p. 22.
- CULLEN, L. K.; JONES, R. S. Clinical observations on xylazine/ketamine anaesthesia in the cat. *The veterinary record*, London, v. 101, n. 6, p. 115-116, aug. 1977.
- DEUTSCH, L.A.; PUGLIA, L.R.R. *Os animais silvestres - Proteção, doenças e manejo*. Rio de Janeiro: Globo, 1988. 191 p. p. 45-50.
- DOMINO, E.F.; CHODOFF, P.; CORSSSEN, G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. *Clinical pharmacology & therapeutics*, St. Louis, n. 6, p. 279-291. 1965.
- DORRESTEIN, G.M. Metabolism, pharmacology and therapy. In: ALTMAN, R.B.; CLUBB, S.L.; DORRESTEIN, G.M.; QUESENBERRY, K. (Eds.) *Avian medicine and surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997. 1070 p. p. 661-670.
- DUNDEE, J. W. Twenty-five years of ketamine. *Anaesthesia*, London, v. 45, n. 2, p. 159-160, sept. 1989.
- EISELE, P.H. Dental problems in rabbits and rodents. In: KIRK, R.W. (Ed.) *Current Veterinary Therapy*, 9. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986. 1346 p. p. 759-762.
- EISENBERG, J.F. *Mammals of the neotropics - The northern neotropics*. Chicago: The University of Chicago Press, 1989. 449 p.
- EMMONS, L.H. *Neotropical rainforest mammals - A field guide*. Chicago: The University of Chicago Press, 1990. 281 p. p. 166-210.
- FELDMAN, H.A.; McMAHON, T.A. The  $\frac{3}{4}$  mass exponent for energy metabolism is not an statistical artifact. *Respiration physiology*, Amsterdam, v. 52, p. 149-163. 1983.
- FERRERAS, P.; ALDAMA, J. J.; BELTRÁN, J. F.; DELIBES, M. Immobilization of the endangered iberian lynx with xylazine and ketamine hydrochloride. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 30, n. 1, p. 65-68, jan. 1994.
- FIALHO, S.A.G. *Anestesiologia veterinária*. São Paulo: Nobel, 1985. 234 p.
- FINCK, A.D.; NGAI, S.H. Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 56, n. 4, p. 291-297, apr. 1982.
- FOWLER, M.E. *Zoological medicine*. Curitiba, 1985. Apostila, Curso de extensão universitária do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná. 152 p.
- FOWLER, M.E. Restraint. In: \_\_\_\_\_. *Zoo & wild animal medicine*, 2. ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1986. 1127 p. p. 38-50.

- FOWLER, M.E. *Tópicos em medicina de animais selvagens*. São Paulo, 1993. Apostila, Curso de Pós Graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. 227 p.
- FRASE, B.A.; Van VUREN, D. Techniques for immobilizing and bleeding marmots and woodrats. *Journal of wildlife diseases*, Ames, v. 25, n. 3, p. 444-445, jul. 1989.
- FUENTE, F.R. *A fauna*. Navarra: Salvat, 1985. v. 8. 300 p. p. 5-13.
- GABOR, T. M.; HELLGREN, E. C.; SILVY, N. J. Immobilization of collared peccaries (*Tayassu tajacu*) and feral hogs (*Sus scrofa*) with telazol and xylazine. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 33, n. 1, p. 161-164, jan. 1997.
- GAMBLE, K.C.; BOOTHE, D.M.; JENSEN, J.M.; HEATLEY, J.J.; HELMICK, K.E. Pharmacokinetics of a single enrofloxacin dose in scimitar-horned oryx (*Oryx dammah*). *Journal of zoo and wildlife medicine*, v. 28, n. 1, p. 36-42, mar. 1997.
- GARNER, D. L.; ADDISON, E. M. Postpartum immobilization of adult female moose using xylazine, ketamine and yohimbine hydrochloride. *Journal of wildlife diseases*, v. 30, n. 1, p. 123-125, jan. 1994.
- GENEVOIS, J.P.; AUTEFAGE, A.; FAYOLLE, P.; CAZIEUX, A.; BONNEMAISON, P. L'anesthésie des espèces insolites en pratique vétérinaire courante - Note 3. - L'anesthésie du lapin et des rongeurs. *Revue de médecine vétérinaire*, Toulouse, v. 135, n. 5, p. 273-279. 1984.
- GIBBONS, G., POKRAS, M.; SEDGWICK, C. Allometric scaling in veterinary medicine. *Australian veterinary practitioner*, Bondi, v. 18, n. 4, p. 160-164, dec. 1988.
- GUITTIN, P. Rongeurs et lagomorphes familiers I - L'examen en consultation. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*, Paris, v. 19, n. 1, p. 65-69, jan. 1984.
- HADLEY, M.E. *Endocrinology*. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1988. 549 p. p. 414-418.
- HALL, G.M. Body temperature and anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, London, v. 50, p. 39-44.
- HAIGH, J. C.; GATES, C. C. Capture of wood bison (*Bison bison athabasca*) using carfentanil-based mixtures. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 31, n. 1, p. 37-42, jan. 1995.
- HAINSWORTH, F.R. *Animal physiology adaptations in function*. Reading: Addison-Wesley, 1981. P. 160-163.
- HARRISON, G.J. Determination of metabolic scaling. In: RITCHIE, B.W.; HARRISON, G.J.; HARRISON, L.R. (Eds.) *Avian medicine: Principles and application*. Lake Worth: Wingers, 1994. 1384 p. p. 1351.
- HARTSFIELD, S.M. Advantages and guidelines for using ketamine for induction of anesthesia. *The veterinary clinics of north america / Small animal practice*, Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 266-267, mar. 1992.

- HASKINS, S.C. Injectable anesthetics. *The veterinary clinics of north america / Small animal practice*, Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 245-260, mar. 1992.
- HEARD, D.J. Anesthesia and Analgesia. In: ALTMAN, R.B.; CLUBB, S.L.; DORRESTEIN, G.M.; QUESENBERRY, K. (Eds.). *Avian medicine and surgery*. Philadelphia : W.B.Saunders, 1997. 1070 p. p. 807- 827.
- HEARD, D.J.; BEALE, C.; OWENS, J. Ketamine and ketamine:xylazine ED<sub>50</sub> for short term immobilization of the island flying fox (*Pteropus hypomelanus*). *Journal of zoo and wildlife medicine*, Lawrence, v. 27, n. 1, p. 44-48, mar. 1996.
- HOLZ, P.; HOLZ, R. M.; BARNETT, J. E. F. Effects of atropine on medetomidine/ketamine immobilization in the gray wolf (*Canis lupus*). *Journal of zoo and wildlife medicine*, Lawrence, v. 25, n. 2, p. 209-213, jun. 1994.
- HONACKI, J.H.; KINMAN, K.E.; KOEPPL, J.W. *Mammal species of the world*, Lawrence: Allen Press and the Association of Systematic Collections, 1982. 694 p.
- JACOBSON, E.R. Use of antimicrobial therapy in reptiles. In: Antimicrobial therapy in caged birds and exotic pets - An international symposium at the North American Veterinary Conference, (Orlando, 1995). *Proceedings...* Orlando, 1995. 48 p. p. 28-37.
- JALANKA, H.H. New  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists and antagonists. In: FOWLER, M.E. (Ed.) *Zoo & wild animal medicine - Current therapy*. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993. 617 p. p. 477-481.
- JOHNSON, J.H.; WOLF, A.M.; JOHNSON, T.L.; JENSEN, J.M. Gentamicin toxicosis in a north american cougar. *Journal of the american veterinary medical association*, Schaumburg, v. 203, n. 6, p. 854-856, sept. 1993.
- JORGENSON, J. T.; SAMSON, J.; FESTA-BIANCHET, M. Capturing and tagging free-ranging bighorn sheep. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 27, n. 4, p. 733-734. 1991.
- KAPLAN, B. A practitioner's report on the use of ketamine and xylazine with or without thiamylal for general anesthesia in dogs. *Veterinary medicine / Small animal clinician*, Philadelphia, v. 74, n. 9, p. 1267-1268, sept. 1979.
- KAYAMA, Y.; IWAMA, K. The EEG, evoked potentials and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 36, n. 4, p. 316-328, 1972.
- KIRKWOOD, J.K.; WATHES, C.M. Size, time, ketamine and birds. *The vterinary record*, London, v. 115, n. 14, p. 390-391, oct. 1984.
- KIRKWOOD, J.K. Dosing exotic species. *The veterinary record*, London, v. 114, n. 18, p. 486-476, may. 1984.
- KIRKWOOD, J.K. Influence of body size in animals on health and disease. *The veterinary record*, London, v. 113, n. 13, p. 287-290, sept. 1983.



- KLIDE, A. M. Precautions when using alpha-2 agonists as anesthetics or anesthetic adjuvants. *Veterinary clinics of north america: Small animal practice*, Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 294-295, mar. 1992.
- KOCK, M. D. On the use of xylazine for field immobilization of bighorn sheep. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 27, n. 4, p. 731-732, oct. 1991.
- KOCK, M. D.; MORTEL, P.; ATKINSON, M.; FOGGIN, C. Chemical immobilization of free-ranging white rhinoceros (*Ceratotherium simum simum*) in Hwange and Matobo national parks, Zimbabwe, using combinations of etorphine (M99), fentanyl, xylazine, and detomidine. *Journal of zoo & wildlife medicine*, Lawrence, v. 26, n. 2, p. 207-219, jun. 1995.
- LANGE, R.B.; JABLONSKI, E.F. Lista prévia dos MAMMALIA do estado do Paraná. *Estudos de biologia*, n. VI, p. 21, mar. 1981.
- LANGE, R.R. *Criação e relocação de cutias Dasyprocta azarae Lichtenstein, 1823 (DASYPROCTIDAE, MAMMALIA) em área verde urbana, Curitiba*. Curitiba, 1998. Tese (Mestrado em Zoologia) - Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.
- LÉONARD, M. Principaux anesthésiques injectables, volatiles et gazeux employés chez les carnivores domestiques. *Le point vétérinaire*, Maisons Alfort, v. 18, n. 102, p. 727-735, dec. 1986.
- LIN, M.T.; CHEN, C.F.; PANG, I.H. Effect of ketamine on thermoregulation in rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. Ottawa: v. 56, p. 963-967.
- MADER, D.R. Metabolic scaling of antibiotic dosages. In: FRYE, F.L. (Ed.) *Reptile care - An atlas of diseases and treatments*, v. 2. Neptune City: T.F.H. Publications, 1991. 637 p. p. 632-633.
- MANDSAGER, R.E.; RAFFE, M.R. Chemical restraint techniques in dogs and cats. In: KIRK, R.W. (Ed.) *Current veterinary therapy*, 10. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989. 1421 p. p. 63-70.
- MARGARIDO, T.C.C. *Mamíferos do Parque Estadual de Castro, Paraná*. Curitiba, 1989. Tese (Mestrado em Zoologia) - Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.
- MARTIN, J.C.; SEDGWICK, C.J. A review on allometric scaling with considerations for its application to reptile therapeutics. In: American association of zoo veterinarians annual conference, (1994, Pittsburgh). *Proceedings...* Pittsburgh, 1994. 420 p. p. 62-65.
- MASSONE, F. *Anestesiologia veterinária - Farmacologia e técnicas*. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988. 235 p.
- MATTHEWS, N. S.; PETRINI, K. R.; WOLFF, P. L. Anesthesia of Przewalski's horses (*Equus przewalskii przewalskii*) with medetomidine/ketamine and antagonism with atipamezole. *Journal of zoo and wildlife medicine*, Lawrence, v. 26, n. 2, p. 231-236, jun. 1995.

- McDONALD, L.E. Hormônios que afetam a reprodução. In: BOOTH, N.H. & McDONALD, L.E. (Eds.) *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. 997 p. p. 474-478.
- McNAB, B.K. Complications inherent in scaling the basal rate of metabolism in mammals. *The quarterly review of biology*, Chicago, v. 63, n. 1, p. 25-54, mar. 1988.
- MEYER-JONES, L.; BOOTH, N.H.; McDONALD, L.E. *Farmacologia e terapêutica em medicina veterinária*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. 1000 p.
- MILLSPAUGH, J. J.; BRUNDIGE, G. C.; JENKS, J. A.; TYNER, C. L.; HUSTEAD, D. R. Immobilization of rocky mountain elk with telazol and xylazine hydrochloride, and antagonism by yohimbine hydrochloride. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 31, n. 2, p. 259-262, apr. 1995.
- MORGAN, R. J.; EDDY, L. B.; SOLIE, T. N.; TURBES, C. C. Ketamine-acepromazine as an anaesthetic agent for chinchillas (*Chinchilla laniger*). *Laboratory Animals*, London, v. 15, p. 281-283. 1981.
- MUIR, W.W.; HUBBEL, J.A.E. *Handbook of veterinary anesthesia*. 2. ed. St. Louis: Mosby, 1995. 510 p.
- NATALINI, C. C.; BIZANI, I. M. P. Emergências em anestesia veterinária. *A hora veterinária*, Porto Alegre, v. 9, n. 53, p. 27-33, jan-fev, 1990.
- NAVARRO, J. A.; FRIEDMAN, J. R. A clinical evaluation of xylazine and ketamine HCl for cesarean section in the dog. *Veterinary medicine / Small animal clinician*, Philadelphia, v. 70, n. 9, p. 1075-1079, sept. 1975.
- NICHOLLS, P. K.; BAILEY, T. A.; BAKER, C. A.; WILSON, K. Anesthesia of the grey duiker (*Sylvicapra grimmia*) using a combination of ketamine and xylazine, with reversal by atipamezole. *Journal fo Zoo and Wildlife Medicine*, Lawrence, v. 27, n. 1, p. 49-53. 1996.
- NORMENT, J. L.; ELLIOTT, C. L.; COSTELLO, P. S. Another look at chemical immobilization of racoons (*Procyon lotor*) with ketamine hydrochloride. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 30, n. 4, p. 541-544, oct. 1994.
- NOWAK, R.M.; PARADISO, J.L. *Walker's mammals of the world*. 4. ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1983. 1362 p.
- OSOFSKY, S. A.; McNUTT, J. W.; HIRSCH, K. J. Immobilization of free-ranging african wild dogs (*Lycaon pictus*) using a ketamine/xylazine/atropine combination. *Journal of zoo and wildlife medicine*, Lawrence, v. 27, n. 4, p. 528-532, dec. 1996.
- PACHALY, J.R. Chemical restraint and anesthesia in the paca (*Agouti paca* - RODENTIA). In: XXIV World Veterinary Congress, (1991, Rio de Janeiro). *Abstracts...* Rio de Janeiro, 1991. 357 p. p. 196.

- PACHALY, J.R. Utilização da associação cloridrato de ketamina e maleato de acetilpromazina na contenção de *Dasyprocta* spp. In: XXII Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, (1992, Curitiba). *Resumos...* Curitiba, 1992. 68 p. Resumo n. 64.
- PACHALY, J.R. *Estudo da utilização da associação cloridrato de cetamina, maleato de acetilpromazina e sulfato de atropina na contenção de Agouti paca (Linnaeus, 1766) RODENTIA:MAMMALIA*. Curitiba, 1992. Tese (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná.
- PACHALY, J.R. Efeitos farmacológicos do cloridrato de cetamina em medicina veterinária. *Revista do Setor de Ciências Agrárias*, Curitiba, v. 13, n. 1-2), p. 151-156. 1994.
- PACHALY, J.R. Hematologia dos animais selvagens. In: GARCIA-NAVARRO, C.E.K.; PACHALY, J.R. *Manual de hematologia veterinária*. São Paulo: Varela, 1994. 169 p. p. 123-124.
- PACHALY, J.R. Principais drogas empregadas na contenção química de animais selvagens. *Informativo da Associação Brasileira de Veterinários de Animais Selvagens*, v. 3, n. 13, p. 1-3, mai. 1995.
- PACHALY, J.R. Estudo da utilização da associação cloridrato de cetamina, maleato de acetilpromazina e sulfato de atropina na contenção de *Agouti paca* (Linnaeus, 1766) (RODENTIA:MAMMALIA). *Archives of veterinary science*, v. 1, n. 1, p. 15. Curitiba. 1996.
- PACHALY, J.R. Abordagem racional do problema da fuga de grandes carnívoros e primatas em zoológicos e circos. *A Hora Veterinária*, Porto Alegre, v. 17, n. 98, p. 5-8, jul-ago. 1997.
- PACHALY, J.R., VILANI, R.G.D'O.C., BRITO, H.F.V., DECONTO, I. & TEIXEIRA, V.N. Emprego de cloridrato de tiletamina e zolazepam, em associação a cloridrato de romifidina e sulfato de atropina, na anestesia de um cavalo doméstico (*Equus caballus*), com base em cálculos de extrapolação alométrica interespecífica. *Archives of Veterinary Science*, Curitiba, v. 1, n. 1, p. 38. 1996.
- PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V. Emprego da extrapolação alométrica na definição de protocolos anestésicos individuais para animais selvagens. In: XV Congresso Panamericano de Ciências Veterinárias, (1996, Campo Grande). *Abstracts...* Campo Grande, 1996. 458 p. p. 75.
- PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V. Emprego de cloridrato de detomidina, em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropina, na contenção de urso marrom (*Ursus arctos*), com base em extrapolação alométrica. *Informativo da Associação Brasileira de Veterinários de Animais Selvagens*, Ano 4, Volume 4, Número 17, (Mar). 1996.
- PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V. Emprego de cloridrato de detomidina, em associação a cloridrato de ketamina e sulfato de atropina, na contenção de cutias (*Dasyprocta azarae*), com base em extrapolação alométrica. In: I Jornada de Medicina de Animais Selvagens e de Pequenos Ruminantes do Cone Sul, (1995, Curitiba). *Anais...* Curitiba, 1995. 16 p. p. 1.

- PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V.; LACERDA, O. Emprego de cloridrato de xilazina, em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropina na contenção de um leão (*Panthera leo*), com base em extrapolação alométrica. In: I Jornada de Medicina de Animais Selvagens e de Pequenos Ruminantes do Cone Sul, (1995, Curitiba). *Anais...* Curitiba, 1995. 16 p. p. 1.
- PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V.; LACERDA, O. Emprego de cloridrato de detomidina em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropina, na contenção de duas onças (*Panthera onca*), com base em extrapolação alométrica. In: I Jornada de Medicina de Animais Selvagens e de Pequenos Ruminantes do Cone Sul, (1995, Curitiba). *Anais...* Curitiba, 1995. 16 p. p. 2.
- PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V.; LANGE, R.R. Emprego de cloridrato de detomidina, em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropina, na anestesia cirúrgica de um cervo sambar (*Cervus unicolor*), com base em extrapolação alométrica interespecífica. In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, (Curitiba. 1995). *Resumos...* Curitiba, 1995. 80 p. p. 50.
- PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V.; MANGINI, P.R. Emprego de cloridrato de detomidina em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropina, na contenção de duas leas (*Panthera leo*), com base em extrapolação alométrica. *Resumos* In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, (Curitiba. 1995). *Resumos...* Curitiba, 1995. 80 p. p. 51.
- PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V.; MANGINI, P.R.; FERREIRA, F.M.; SILVA, A.S.P.F.; SILVA, M.E.P.F. Emprego de decanoato de haloperidol na modulação comportamental de um grupo de cervos nobres (*Cervus elaphus*). In: XV Congresso Panamericano de Ciências Veterinárias, (1996, Campo Grande). *Abstracts...* Campo Grande, 1996. 458 p. p. 75.
- PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V.; MANGINI, P.R.; FERREIRA, F.M.; SILVA, A.S.P.F.; SILVA, M.E.P.F. Emprego de decanoato de haloperidol na modulação comportamental de um casal de onças (*Panthera onca*). In: XV Congresso Panamericano de Ciências Veterinárias, (1996, Campo Grande). *Abstracts...* Campo Grande, 1996. 458 p. p. 75.
- PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V.; SILVA, A.S.P.F. Emprego da extrapolação alométrica interespecífica no cálculo de doses de cloridrato de detomidina, cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropina, para a contenção de duas onças (*Panthera onca*). In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, (Curitiba. 1995). *Resumos...* Curitiba, 1995. 80 p. p. 52.
- PACHALY, J.R.; DECONTO, I.; BRITO, H.F.V.; DOMINGOS, I.T.; TEIXEIRA, V.N.; CARTELLI, R.; SILVA, A.S.P.F.; MAÇANEIRO, C.G.; GÓIS, D.R.; VILANI, R.G.D.C.; SILVA, M.E.P.F. Emprego de cloridrato de detomidina em associação a cloridrato de tiletamina, zolazepam e sulfato de atropina, na anestesia de um grnu (*Connochaetes gnou*). *Resumos* In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, (Curitiba. 1995). *Resumos...* Curitiba, 1995. 80 p. p. 56.

- PACHALY, J.R.; LANGE, R.R.; JAWOROVSKI, M.L.; TEIXEIRA, V.N.; CARTELLI, R.; FERREIRA, F.M.; MANGINI, P.R.; CIFFONI, E.M.G. Anestesia em leão (*Panthera leo*) pela associação de cloridrato de xilazina, sulfato de atropina, cloridrato de tiletamina e zolazepam em três ocasiões diferentes - Protocolo posológico calculado por meio de extrapolação alométrica interespecífica. In: XIX Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais, (1997, Curitiba). *Anais...* Curitiba, 1997. 57 p. p. 21.
- PAPICH, M.G. Table of common drugs: Approximate dosages. In: BONAGURA, J.D. (Ed.) *Kirk's current veterinary therapy*, 12. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. 1520 p. p. 1429-1446.
- PARK, G. R.; MANARA, A. R.; MENDEL, L.; BATEMAN, P. E. Ketamine infusion. *Anaesthesia*, London, v. 42, n. 9, p. 980-983, sept. 1987.
- PLUMB, D.C. *Veterinary drug handbook - Computer edition*. White Bear Lake: PharmaVet Publishing / Veterinary Software Publishing, 1991.
- POKRAS, M.A.; SEDGWICK, C.J.; KAUFMAN, G.E. Therapeutics. In: BEYNON, P.H. (Ed.) *Manual of reptiles*. Gloucestershire: British Small Animal Veterinary Association, 1992. 228 p. p. 194-209.
- QUESENBERRY, K.E.; HILLYER, E.V. Supportive care and emergency therapy. In: RITCHIE, B.W.; HARRISON, G.J.; HARRISON, L.R. (Eds.) *Avian medicine: Principles and application*. Lake Worth: Wingers, 1994. 1384 p. p. 382 a 416.
- REICH, D.L.; SILVAY, G. Ketamine: An update on the first twenty-five years of clinical experience. *Canadian journal of anaesthesia*, Toronto, v. 36, n. 2, p. 186-197, mar. 1989.
- SAWYER, D.C.; EVANS, A.T.; De YOUNG, D.J. *Anesthetic principles and techniques*. East Lansing: Michigan State University Press, 1977. 80 p.
- SCHMIDT-NIELSEN, K. *Scaling: Why is animal size so important?* Cambridge: Cambridge University Press, 1984. p. 90-98.
- SCHMIDT-NIELSEN, K. *Fisiologia animal: Adaptação e meio ambiente*. São Paulo: Santos Editora, 1996. 600 p.
- SCHUCHMAN, S.M. Individual care and treatment of rabbits, mice, rats, guinea pigs, hamsters and gerbils. In: KIRK, R.W. (Ed.) *Current veterinary therapy*. 10. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989. 1421 p. p. 738-765.
- SEDGWICK, C.J. Field anesthesia in stressed animals. *Modern veterinary practice*, Santa Barbara, v. 60, n. 7, p. 531-537, jul. 1979.
- SEDGWICK, C.J. Anesthesia for rabbits and rodents. In: KIRK, R.W. (Ed.) *Current veterinary therapy*. 7. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1980. 1360 p. p. 706-710.
- SEDGWICK, C.J. Anesthetic and chemical restraint techniques for zoo animals and wildlife. In: American animal hospitals association's 55th annual meeting, (1988). *Proceedings...* 1988. p. 162-166.

- SEDGWICK, C.J. Allometrically scaling the data base for vital sign assessment used in general anesthesia of zoological species. In: American association of zoo veterinarians annual conference, (1991, Calgary). *Proceedings...* Calgary, 1991. 396 p. p. 360-369.
- SEDGWICK, C.J. Allometric scaling and emergency care: The importance of body size. In: FOWLER, M.E. (Ed.) *Zoo & wild animal medicine*. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993. 617 p. p. 34-37.
- SEDGWICK, C.J. Grisefulvin toxicity in zoo cats. *Zoo vet news*, Philadelphia, v. 10, n. 3, p. 11-12, sept. 1994.
- SEDGWICK, C.J.; BORKOWSKI, R. Allometric scaling: extrapolating treatment regimens for reptiles. In: MADER, D.R. (Ed.) *Reptile Medicine & Surgery*, Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. 512 p. p. 235-240.
- SEDGWICK, C.J.; POKRAS, M.A. Extrapolating rational drug doses and treatment periods by allometric scaling. In: American animal hospitals association's 55th annual meeting, (1988). *Proceedings...* 1988. p. 156-161.
- SEDGWICK, C.J., POKRAS, M.A.; KAUFMAN, G. Metabolic scaling: Using estimated energy costs to extrapolate drug doses between different species and different individuals of diverse body sizes. In: American association of zoo veterinarians annual conference, (1990, South Padre Island). *Proceedings...* South Padre Island, 1990. 338 p. p. 249-254.
- SEPÚLVEDA, M. S.; OCHOA-ACUÑA, H.; McLAUGHLIN, G. S. Immobilization of Juan Fernandez fur seals, *Arctocephalus philippii*, with ketamine hydrochloride and diazepam. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 30, n. 4, p. 536-540, oct. 1994.
- SILLERO-ZUBIRI, C. Field immobilization of Ethiopian Wolves (*Canis simensis*). *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 32, n. 1, p. 147-151, jan. 1996.
- SILVA, F. Ordem Rodentia. In: \_\_\_\_\_. *Mamíferos silvestres do Rio Grande do Sul*. Porto Alegre: Fundação Zoobotânica do Rio Grande do Sul, 1984. 243 p. p. 171-209.
- SLEEMAN, J.; STEVENS, R.; RAMSAY, E. Field immobilization of Muskrats (*Ondatra zibethicus*) for minor surgical procedures. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 33, n. 1, p. 165-168, jan. 1997.
- SOMA, L.R. *Textbook of veterinary anesthesia*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1971. 621 p.
- SOMA, L.R.; PENNEY, B.E. Sedation and general anesthesia. In: CATCOTT, E.J. *Feline medicine and surgery*. 2. ed. Santa Barbara: American Veterinary Publications, 1975. 635 p. p. 527-549.
- SPELMAN, L. H.; SUMMER, P. W.; LEVINE, J. F.; STOSKOPF, M. K. Anesthesia of north american river otters (*Lutra canadensis*) with medetomidine-ketamine and reversal by atipamezole. *Journal of zoo and wildlife medicine*, Lawrence, v. 25, n. 2, p. 214-223, jun. 1994.

- STELLA, L.; CRESCENTI, A.; TORRI, G. Effect of naloxone on the loss of consciousness induced by I.V. anesthetic agents in man. *British journal of anaesthesia*, London, v. 56, n. 4, p. 369-373, apr. 1984.
- STEPHENSON, J. C.; BLEVINS, D. I.; CHRISTIE, G. J. Safety of rompun/ketaset combination in dogs: A two-year study. *Veterinary medicine / Small animal clinician*, Lenexa, v. 73, n. 3, p. 303-305, mar. 1978.
- STOSKOPF, M.K. Anesthesia of zoo rodents. In: American Association of Zoo Veterinarians Annual Conference, (1979, Denver). *Proceedings...* Philadelphia, 1979. p. 68-69.
- STUNKARD, J.A.; MILLER, J.C. An outline guide to general anesthesia in exotic species. *Veterinary medicine / Small animal clinician*, Lenexa, v. 69, n. 9, p. 1181-1186, sept. 1974.
- SWEITZER, R. A.; GHNEIM, G. S.; GARDNER, I. A.; VAN VUREN, D.; GONZALES, B. J.; BOYCE, W. M. Immobilization and physiological parameters associated with chemical restraint of wild pigs with telazol and xylazine hydrochloride. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 33, n. 2, p. 198-205, apr. 1997.
- THURMON, J.C.; BENSON, G.J. Pharmacologic consideration in selection of anesthetics for animals. *Journal of the american veterinary medical association*, Schaumburg, v. 191, n. 10, p. 1245-1251, nov. 1987.
- TIMM, K.L.; PICTON, J.S.; TYLMAN, B. Surface area to volume relationships of snakes support the use of allometric scaling for calculating dosages of pharmaceuticals. *Laboratory animal science*, Cordova, v. 44, n. 1, p. 60-62, feb. 1994.
- TRANQUILI, W.; THURMON, J.C. Alpha adrenoceptor pharmacology. *Journal of the american veterinary medical association*, Schaumburg, v. 184, n. 11, p. 1440-1402, jun. 1984.
- TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Advantages and guidelines for using alpha-2 agonists as anesthetic adjuvants. *Veterinary clinics of north america / Small animal practice*, Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 289-293, mar. 1992.
- TRAVAINI, A.; FERRERAS, P.; DELIBES, M.; ALDAMA, J. J. Xylazine hydrochloride-ketamine hydrochloride immobilization of free-living red foxes (*Vulpes vulpes*) in Spain. *Journal of wildlife diseases*, Lawrence, v. 28, n. 3, p. 507-509, jul. 1992.
- WALLACH, J.D.; BOEVER, W.J. Rodents and Lagomorphs. In:\_\_\_\_\_. *Diseases of exotic animals - Medical and surgical management*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1983. 1159 p. p. 135-147.
- WHITE, P.F.; WAY, W.L.; TREVOR, A.J. Ketamine - Its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 56, n. 2, p. 119-136, feb. 1982.
- WHITE, W.J.; FIELD, K.J. Anesthesia and surgery of laboratory animals. *The veterinary clinics of north america / Small animal practice*, Philadelphia, v. 17, n. 5, p. 989-998, sept. 1987.

- WIESNER, H. Chemical immobilization of Wild Equids. In: FOWLER, M. E. (Ed.) *Zoo & wild animal medicine - Current therapy*, 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993. 617 p. p. 475-476.
- WILSON, J.D. Androgens. In: HARDMAN, J.G. & LIMBIRD, L.E. (Eds.) *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 9. ed. New York: McGraw-Hill. 1905 p. p. 1441-1455.
- WITHERS, P.C. Animal energetics. In:\_\_\_\_\_. *Comparative animal physiology*. Fort Worth: Saunders College Publishing, 1992. 670 p. p. 82-121.
- WIXSON, S.K.; WHITE, W.J.; HUGHES Jr., H.C.; LANG, C.M.; MARSHALL, W.K. A comparison of pentobarbital, fentanyl-droperidol, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam anesthesia in adult male rats. *Laboratory animal science*, Cordova, v. 37, n. 6, p. 726-730, dec. 1987.
- WIXSON, S.K.; WHITE, W.J.; HUGHES Jr., H.C.; LANG, C.M.; MARSHALL, W.K. The effects of pentobarbital, fentanyl-droperidol, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam on core and surface body temperature regulation in adult male rats. *Laboratory animal science*, Cordova, v. 37, n. 6, p. 743-749, dec. 1987.
- WOODS, C.A. Suborder Hystricognathi. In: WILSON, D.E.; REEDER, D.M. *Mammal species of the world - A taxonomic and geographic reference*. 2. ed. Washington: Smithsonian Institution Press, 1992. 1206 p. p. 771-806.
- WRIGHT, M. Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *Journal of the american veterinary medical association*, Schaumburg, v. 180, n.12, p. 1462-1471, jun. 1982.