



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL

**DEXMEDETOMIDINA E MIDAZOLAM NA PRÉ-MEDICAÇÃO DE MACACOS-
PREGOS (*Sapajus libidinosus*) SUBMETIDOS À ANESTESIA TOTAL
INTRAVENOSA COM PROPOFOL**

JULIANA DE CASTRO BANDEIRA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM
SAÚDE ANIMAL

BRASÍLIA/DF
JULHO/2019



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL

**DEXMEDETOMIDINA E MIDAZOLAM NA PRÉ-MEDICAÇÃO DE MACACOS-
PREGOS (*Sapajus libidinosus*) SUBMETIDOS À ANESTESIA TOTAL
INTRAVENOSA COM PROPOFOL**

JULIANA DE CASTRO BANDEIRA

ORIENTADOR: RICARDO MIYASAKA DE ALMEIDA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA
LINHA DE PESQUISA: DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLOS ANESTÉSICOS,
DIAGNÓSTICO E CONTROLE DA DOR E ESTRESSE.

PUBLICAÇÃO: 163/2019

BRASÍLIA/DF
JULHO/2019

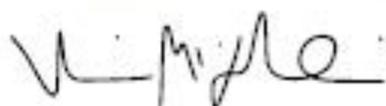
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

DEXMEDETOMIDINA E MIDAZOLAM NA PRÉ-MEDICAÇÃO DE
MACACOS-PREGOS (*Sapajus libidinosus*) SUBMETIDOS À ANESTESIA
TOTAL INTRAVENOSA COM PROPOFOL

JULIANA DE CASTRO BANDEIRA

Dissertação de mestrado submetida ao programa de pós-graduação em saúde animal, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de mestre em Saúde Animal.

APROVADA POR:



Prof. MSc. DSc. RICARDO MIYASAKA DE ALMEIDA (UNIVERSIDADE DE
BRASILIA-UNB)



Prof. MSc. DSc. ANDERSON FARIAS (UNIAO PIONEIRA DE INTEGRAÇÃO
SOCIAL – UPIS)



Prof. MSc. DSc. DANILO SIMONINI TEIXEIRA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
SANTA CRUZ – UESC)

BRASÍLIA/DF, 08 DE JULHO DE 2019

FICHA CATALOGRÁFICA

DB214d	DE CASTRO BANDEIRA, JULIANA DEXMEDETOMIDINA E MIDAZOLAM NA PRÉ-MEDICAÇÃO DE MACACOS PREGOS (<i>Sapajus libidinosus</i>) SUBMETIDOS À ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA COM PROPOFOL / JULIANA DE CASTRO BANDEIRA; orientador RICARDO MIYASAKA DE ALMEIDA. -- Brasília, 2019. 40 p.
	Dissertação (Mestrado - Mestrado em Saúde Animal) -- Universidade de Brasília, 2019.
	1. PRIMATAS. 2. SILVESTRES. 3. AGONISTA ALFA-2. 4. BENZODIAZEPINICOS. 5. ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA. I. MIYASAKA DE ALMEIDA, RICARDO , orient. II. Título.

CESSÃO DE DIREITOS

Nome do Autor: Juliana de Castro Bandeira

Título da Dissertação: DEXMEDETOMIDINA E MIDAZOLAM NA PRÉ-MEDICAÇÃO DE MACACOS-PREGOS (*Sapajus libidinosus*) SUBMETIDOS À ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA COM PROPOFOL

Ano: 2019

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta dissertação e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta dissertação pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

Juliana de Castro Bandeira

CPF: 02156620164

Endereço: Qd 107 rua E lote 8 ap 1001B – Águas Claras Norte

CEP: 71920-180 - Brasília/DF - Brasil

Telefone: (61) 98456-4355

E-mail: julianacastro90@gmail.com

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às flores preferidas do meu jardim primaveril: Elisa de Castro Borém, por seu encanto e luz infinita e Sônia de Melo Castro, por sua ternura e exemplo de vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus a oportunidade do aprimoramento intelectual e a possibilidade de desenvolvimento pessoal em benefício da ciência e do progresso.

Aos meus primeiros mestres e maiores inspirações para viver uma carreira em benefício da educação: Surama, Renato, Alexandre e Polyana.

Ao Felipe Borém, meu fiel companheiro de vida e amor maior, por acreditar em mim mais do que eu mesma e me mostrar que sou capaz de alcançar muitas vitórias.

À minha filha Elisa, que dá sentido às escolhas da minha vida e me inspira a ser melhor em cada uma delas.

Ao meu primeiro e eterno orientador, Ricardo Miyasaka por acreditar no meu potencial e me apresentar um novo contexto dentro da Anestesiologia.

Às minhas anest-colegas e amigas queridas que foram essenciais na realização desse trabalho: Marcelle, Phanny, Aline, Lais e Anna Beatriz.

Aos meus familiares e amigos pelo incentivo nessa empreitada e à minha rede de apoio, principalmente à Magda e à Sônia, que me deram suporte compartilhando os cuidados com a Elisa nos meus momentos de ausência.

Ao centro de primatologia da UnB na figura da Cecília e do Antonizete, sempre solícitos e parceiros. Aos tratadores e funcionários da FAL envolvidos no projeto, que além de profissionais comprometidos, são pessoas admiráveis e queridas.

Em especial, aos animais que participaram do experimento, Salomão, Saulo, Rosalina, Kiko, Chiva, Maneca, Túlio, Roberta, Tortinha, Rosa, Bolinha, Ronaldinha, Délia, Galega, Mala, Belo, Chiquinha, Noé, Micaela, Cida, Rômulo, Reginaldo, Macaxeira, Pingo e Escurinho, minha gratidão e respeito.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	2
LISTA DE FIGURAS.....	3
CAPÍTULO I	4
INTRODUÇÃO.....	4
ANESTESIA EM PRIMATAS NAO HUMANOS.....	5
CONTENÇÃO QUÍMICA.....	6
ANESTESIA GERAL.....	9
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	11
CAPÍTULO II.....	15
RESUMO.....	15
ABSTRACT.....	16
INTRODUÇÃO.....	18
MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
ANIMAIS.....	18
DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	18
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
RESULTADOS.....	21
SEDAÇÃO.....	21
VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS.....	22
RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA.....	23
DISCUSSÃO.....	27
CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escala de planos anestésicos utilizada para ajuste da taxa de infusão de propofol durante manutenção anestésica em macacos-pregos.....	19
Tabela 2 - Qualidade da sedação em macacos-pregos pré-tratados com 10 µg/kg de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM)	21
Tabela 3 - Requerimento de propofol em macacos-pregos pré-tratados com 10 µg/kg de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM)	22
Tabela 4 - Variáveis fisiológicas (média ± desvio padrão) em macacos-pregos anestesiados com propofol e pré-tratados com 10 µg/kg de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM).....	24
Tabela 5 - Variáveis hemogasométricas (média ± desvio padrão) em macacos-pregos anestesiados com propofol e pré-tratados com 10 µg/kg de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM).....	25
Tabela 6 - Qualidade da recuperação em macacos-pregos anestesiados com propofol e pré-tratados com 10 µg/kg de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM).....	26
Tabela 7 - Momentos, em minutos, das diferentes fases da recuperação anestésica em macacos-pregos anestesiados com propofol e pré-tratados com 10 µg/kg de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM).....	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. <i>Boxplot</i> da qualidade da sedação em macacos-pregos pré-tratados com 10 µg/kg de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM)	21
Figura 2. <i>Boxplot</i> da qualidade da recuperação em macacos-pregos anestesiados com propofol e pré-tratados com 10 µg/kg de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM)	26

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

As pesquisas com primatas não humanos são indispensáveis para diversos contextos como biologia, epidemiologia e etologia de uma espécie ou população de uma região, assim como para a conservação desses animais em cativeiro. O papel dos primatas na pesquisa científica é de importância fundamental para o conhecimento da fisiologia do cérebro humano e de doenças cognitivas, motoras e mentais, como Alzheimer, Parkinson e depressão, além de elucidar o comportamento de doenças infecciosas emergentes como Zika e Ebola, e de outras enfermidades, como câncer, AIDS, obesidade e diabetes (FRIEDMAN et al., 2017). Carlsson et al. (2004) realizaram um levantamento da presença de primatas não humanos na pesquisa científica e revelaram que eles parecem ser os modelos mais apropriados para comparação com os humanos, participando principalmente de experimentos nas áreas de microbiologia (26%), neurociência (19%) e bioquímica (12%).

Os macacos-pregos (*Sapajus sp*), pertencentes à família *Cebidae*, de origem subtropical, ocupam diferentes biomas no Brasil e estão entre os mais usados em centros de pesquisa, devido à sua alta adaptabilidade em cativeiro, podendo viver até 50 anos sob condições de criação (DOMINGUES, 2003; LESSA, 2009). O manejo desses indivíduos está constantemente atrelado ao uso de fármacos sedativos e hipnóticos, os quais visam reduzir o estresse causado pela contenção física e manipulação, fornecer analgesia quando necessário e resultar em rápida e suave recuperação pós-anestésica. Devido à agressividade e a dificuldade no manejo dos primatas, o uso da contenção química é considerado essencial na maioria das espécies, objetivando manter a segurança da equipe e do animal durante a realização de exames médicos, tratamentos e experimentos (FASANO, 2010).

No intuito de reunir informações sobre as técnicas anestésicas mais apropriadas e os fármacos mais aplicados nas espécies de primatas não humanos comumente utilizados na pesquisa científica, realizou-se um levantamento bibliográfico a respeito da contenção química e anestesia geral em macacos.

ANESTESIA EM PRIMATAS NÃO HUMANOS

O manejo de primatas não humanos pode ser otimizado por meio de técnicas de socialização baseadas em reforço positivo, as quais podem ser implementadas para a realização de procedimentos pouco invasivos, como exames de imagem, ou para aplicações de injeções intramusculares e intravenosas. No entanto, quando a contenção química é requerida, métodos apropriados e efetivos de analgesia e anestesia devem ser preconizados (MURPHY et al., 2012; FLECKNELL et al., 2013).

Os agentes anestésicos induzem depressão cardiovascular dose-dependente, afetam os mecanismos homeostáticos, como a termorregulação e o equilíbrio eletrolítico, e interferem de forma indireta na imunidade e nos processos inflamatórios e metabólicos. Assim, o primeiro passo para definir um protocolo anestésico é decidir quando a anestesia é, de fato, indispensável. Nesses casos, com o intuito de manter as funções orgânicas estáveis, é importante minimizar os efeitos colaterais indesejáveis, monitorar o animal e escolher um protocolo balanceado com o uso de associações de medicamentos que resultam na redução da dose de cada fármaco (MURPHY et al., 2012). A avaliação do sucesso da anestesia envolve a manutenção das variáveis fisiológicas dentro da normalidade no período transanestésico e um retorno rápido e suave à consciência. Dessa forma, a seleção da técnica anestésica vai depender de uma série de fatores, como a espécie, o estado do paciente, a profundidade e a duração requeridas na anestesia, o tipo de procedimento (emergencial ou eletivo), a viabilidade de equipamentos e a experiência do anestesista (FASANO, 2010; MURPHY et al., 2012).

Neste contexto, alguns cuidados devem ser adotados previamente ao procedimento anestésico, como a avaliação da condição clínica e de alterações no comportamento natural do indivíduo, que podem ser indícios de enfermidade nessas espécies. Os primatas podem vomitar durante a indução e recuperação, portanto, é recomendado jejum sólido de oito a 12 horas e hídrico de duas horas. Animais de pequeno porte (<2kg) devem ter restrição alimentar de apenas quatro a seis horas, devido à sua alta taxa metabólica e propensão à hipoglicemia (FASANO, 2010). A inclusão de antagonistas dos receptores histaminérgicos do tipo 2 reduz o risco de aspiração pelo bloqueio da secreção do líquido gástrico, assim, a aplicação de cimetidina (10 mg/kg), metoclopramida (0,2 mg/kg) ou ranitidina (1,5 mg/kg), de 30 a 40 minutos antes da indução anestésica, pode ser benéfica na prevenção de pneumonia por aspiração (FISH, 2008; MURPHY et al., 2012; FLECKNELL et al., 2013).

CONTENÇÃO QUÍMICA

A utilização de medicação pré-anestésica (MPA) é considerada essencial no manejo de primatas em razão do temperamento irascível e força física considerável de algumas espécies, assim, deve fornecer imobilização completa ou sedação intensa para garantir a segurança da equipe e do animal (LONGLEY, 2008; MURPHY et al., 2012). A MPA objetiva minimizar o estresse e o risco de injúrias, portanto, preconizam-se fármacos potentes, ou seja, que exijam menor volume e, de preferência, reversíveis. Os antagonistas são vantajosos em casos de emergência, como depressão cardiorrespiratória acentuada, e para reduzir o período de recuperação anestésica, desejável em indivíduos de difícil manejo ou que precisam ser rapidamente reintegrados ao grupo (FAHLMAN, 2005; GALANTE et al., 2014).

A maioria dos protocolos de contenção química em primatas não humanos contém um agente dissociativo associado a um agonista alfa-2 adrenérgico (FURTADO et al., 2010; BAKER et al., 2013; GALANTE et al., 2014). Agentes dissociativos promovem imobilidade, boa analgesia somática, mínima depressão respiratória e estabilidade hemodinâmica. Quando combinados com agonistas alfa-2 adrenérgicos ou benzodiazepínicos, sua dose é reduzida, o que diminui a ocorrência de efeitos colaterais e o tempo de recuperação. A associação de tiletamina e zolazepam garante a injeção de volumes pequenos, o que a torna vantajosa para uso em primatas de grande porte, como chimpanzés e babuínos (MURPHY et al., 2012).

A cetamina é amplamente utilizada e comumente associada à medetomidina, por possuir uma ampla margem de segurança, promover imobilização satisfatória para manipulação do animal e poder ser administrada por via intramuscular, com rápido início de ação. Além da via usual, a cetamina pode ser administrada pela via oral, em doses 4 a 10 vezes maiores, porém, com efeito máximo reduzido e aumento no período de latência (MURPHY et al., 2012). Algumas desvantagens da cetamina incluem recuperação prolongada, movimentos de pedalagem, miorelaxamento inadequado e aumento marcante da salivação (LONGLEY, 2008; GALANTE et al., 2013; 2014). O uso de cetamina em macacos do Novo Mundo, como os saguis, está associado à lesão e necrose muscular, provavelmente devido ao pH ácido do fármaco e da massa muscular relativamente pequena destes animais (FLECKNELL et al., 2013). Fagundes (2018) avaliou a recuperação de bugios (*Alouatta sp.*) tratados com cetamina (10 mg/kg) ou dexmedetomidina (5µg/kg), associadas ao butorfanol (0,3 mg/kg) e midazolam (0,5mg/kg), e observou que os animais que receberam o agente

dissociativo apresentaram período de recuperação significativamente mais prolongado ($66,3 \pm 9$ minutos) do que os tratados com agonista alfa-2 adrenérgico ($25,3 \pm 9$ minutos).

Como alternativa aos agentes dissociativos, os sedativos e tranquilizantes podem ser utilizados para reduzir o comportamento agressivo, porém, nem sempre são suficientes para causar imobilização se aplicados isoladamente. Benzodiazepínicos promovem sedação moderada e facilitam a manipulação, além disso, podem ser administrados pela via oral, adicionados à alimentação, especialmente em primatas de grande porte mantidos em cativeiro. O midazolam é um agente benzodiazepínico que gera mínima depressão cardiovascular e promove ótimo miorelaxamento e sedação em mamíferos, além de diminuir o requerimento de anestésico geral e possuir efeito anticonvulsivante (MURPHY et al., 2012). Deprime levemente a função respiratória, podendo ter efeito mais acentuado quando combinado com outros sedativos ou anestésicos, principalmente opioides (GERAK et al., 1998). A associação de cetamina (10 mg/kg, IM) e midazolam (1 mg/kg, IM) em saguis resultou em rápida imobilização e bom relaxamento muscular, com duração de 30 a 45 minutos (FURTADO et al., 2010). Capriglione et al. (2013) avaliaram os parâmetros eletrocardiográficos de macacos-pregos e concluíram que a contenção química com midazolam-propofol apresentou menor potencial de alterações na frequência cardíaca (FC) quando comparada a protocolos com agentes dissociativos.

Os fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos promovem sedação, relaxamento muscular e analgesia, além de diminuírem o requerimento de anestésicos gerais e dissociativos. Associações entre agonistas alfa-2 adrenérgicos e cetamina podem ser usadas na contenção de diversas espécies de primatas e contam com a possibilidade de reversão com atipamezole, sendo importante salientar que essa combinação exige ajustes espécie-específicos nas doses de ambos os agentes (THERIAULT et al., 2008; CARPENTER; BRUNSON, 2013). Os efeitos colaterais cardiovasculares induzidos por esses medicamentos são bradicardia, hipertensão ou hipotensão sistêmicas e arritmias. A xilazina apresenta efeitos gastrointestinais significativos e possui efeito emético, portanto, pode aumentar as pressões intraocular e intracraniana, devendo ser empregada com cautela em animais nos quais o vômito é prejudicial. Além disso, esses fármacos podem inibir a liberação de insulina, aumentar a diurese e prejudicar a termorregulação (LEMKE, 2013).

Theriault et al. (2008) observaram sedação insatisfatória com doses de até 0,4 mg/kg (IM) de medetomidina em macacos-pregos, no entanto, quando administrada em conjunto

com a cetamina (4 mg/kg), a anestesia foi adequada com doses mais baixas do sedativo (0,15 mg/kg). A dexmedetomidina é um potente e altamente seletivo agonista alfa-2 adrenérgico com ações simpatolítica, sedativa, miorelaxante e analgésica. É o agente sedativo de comercialização mais recente desta classe farmacológica e exerce efeitos protetores em órgãos contra danos isquêmicos e hipóxicos, incluindo coração, SNC e rins (AFONSO E REIS, 2012). Nociti et al. (2003) concluíram que o uso associado da dexmedetomidina associada ao propofol é seguro e apresenta, como benefícios, a redução significativa do consumo do anestésico geral, estabilidade dos parâmetros cardiovasculares, controle adequado do sangramento perioperatório e ausência de efeitos importantes sobre a ventilação. Romagnoli et al. (2016) demonstraram que a infusão contínua de dexmedetomidina proporcionou analgesia adequada e estabilidade hemodinâmica em macacos-cinomolgos (*Macaca fascicularis*) submetidos à cirurgia intracraniana. Em micos-leão-da-cara-dourada (*Leontopithecus chrysomelas*), a combinação de dexmedetomidina (10 µg/kg, IM) com cetamina (5 mg/kg, IM) produziu anestesia com bom relaxamento muscular por 45 minutos. A mesma dose de dexmedetomidina, em combinação com o dobro da dose da cetamina, promoveu efeito mais duradouro, porém, com diminuição progressiva da FC e da pressão arterial média (PAM) (SELMI et al., 2004). O atipamezole (0,75 mg/kg) promove rápida reversão dos efeitos da medetomidina, dexmedetomidina e xilazina, além de reestabelecer o fluxo hepático em razão da normalização da pressão arterial. Dessa forma, quando utilizado para reversão dos sedativos, espera-se que tenha uma influência positiva também na taxa de eliminação da cetamina (THERIAULT et al., 2008; LONGLEY, 2008).

Os opioides inibem a modulação da dor e alteram a nocicepção, assim, são a base da terapia analgésica em pacientes com dor moderada a grave e podem compor protocolos de contenção química. Quando associados a sedativos e tranquilizantes, agem de forma sinérgica com potencialização de seus efeitos (FANTONI; GAROFALO, 2012; DIVICENTINI JÚNIOR, 2013). Dentre os opioides disponíveis, a buprenorfina é a mais empregada em primatas não humanos para analgesia pós-operatória, e o fentanil é o principal componente analgésico em protocolos de anestesia balanceada (POPILSKIS et al., 2011). O fentanil promove analgesia potente e possui rápida metabolização, desse modo, pode ser administrado em bolus ou infusão contínua e é preconizado como adjuvante da anestesia total intravenosa, pois reduz o requerimento de propofol e permite o retorno mais rápido da consciência (FANTONI; GAROFALO, 2012). A associação de opioides com benzodiazepínicos provoca relaxamento muscular, analgesia e menos depressão cardiovascular do que quando

combinado com agonistas alfa-2 adrenérgicos (MURPHY et al., 2012). Galante (2013) observou redução de 36%, 49% e 33% no requerimento de propofol, após infusão conjunta de fentanil, sufentanil e remifentanil, respectivamente, em macacos-pregos (*Cebus apela*).

O potencial dos opioides em causar depressão respiratória pode ser elevado, especialmente quando são administrados em conjunto com sedativos, como os benzodiazepínicos (DIVICENTINI JR, 2013). Similarmente aos humanos, a depressão respiratória foi observada em primatas não humanos que receberam doses relativamente baixas de opioides, dessa forma, seu uso pode ser restrito para os casos em que haja estímulo doloroso associado ao procedimento (FASANO, 2010). A morfina, nas doses de 0,125 a 1 mg/kg, causou redução dose-dependente da frequência respiratória, pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂) e pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), em macacos-de-cheiro (*Saimiri sciureus*) (DOURISH et al., 1990). A reversão da depressão respiratória induzida por opioides pode ser realizada com naloxona (0,01 mg/kg, IV) antes da extubação (POPILSKIS et al., 2011).

ANESTESIA GERAL

Ainda que amplamente utilizada na contenção de primatas, a anestesia com agentes dissociativos promove um longo período de recuperação e não permite realização de procedimentos mais extensos e que exijam planos anestésicos mais profundos (BAKER, 2013). É possível anestesiá-los animais menores que podem ser manualmente contidos, como micos e saguis, com isoflurano administrado por meio de máscaras faciais ou caixas de indução. Os agentes inalatórios mais comumente empregados, isoflurano e sevoflurano, possuem CAM de 1,2% e 2%, respectivamente, em primatas (SOMA et al. 1988, apud OLBERG; SINCLAIR, 2014). Assim como em outras espécies, espera-se que os agentes inalatórios causem depressão cardiorrespiratória dose-dependente em primatas.

O propofol tem ganhado popularidade nas medicinas humana e veterinária, pois promove indução e recuperação rápidas, mínima náusea e redução do laringoespasma, além de ser desprovido de efeito cumulativo significativo (MANNARINO et al., 2012; GALANTE et al., 2014). A infusão contínua de propofol vem sendo indicada em neurocirurgias porque reduz a pressão intracraniana sem prejudicar a autorregulação cerebral ou a resposta ao CO₂ (OUCHI et al., 2006). Dentre os efeitos indesejáveis do propofol, estão a depressão cardiovascular, resultante das diminuições do débito cardíaco e pressão arterial, e a

hipoventilação ou apneia, especialmente após aplicação rápida ou de doses elevadas (FOWLER et al., 2001). Capriglione et al. (2013) não observaram apneia após administração de 10 mg/kg de propofol, infundido durante 30 segundos, em macacos-pregos pré-medicados com midazolam (1 mg/kg), corroborando os dados da literatura que correlacionam a aplicação lenta do fármaco com ausência de depressão respiratória (FOWLER et al., 2001; BRANSON, 2013). Fowler et al. (2001) concluíram, baseados na monitoração contínua do padrão respiratório e da oximetria de pulso, que apneia e hipoventilação foram complicações infrequentes na anestesia total intravenosa de propofol em macacos Rhesus (*Macaca mulata*) suplementados com oxigênio a 100%. A avaliação histológica não revelou evidências de hipóxia regional ou isquemia cerebral global, mesmo sem a instituição de ventilação mecânica. Galante (2013) observou alterações respiratórias importantes em bugios anestesiados com propofol e pré-medicados com meperidina e midazolam. Mesmo sem a presença de apneia e com valores de frequência respiratória e SpO₂ semelhantes aos dos animais que receberam tiletamina com zolazepam, os macacos apresentaram elevação na PaCO₂. Assim, sugere-se instituição de ventilação controlada quando for necessário atingir planos anestésicos cirúrgicos no intuito de prevenir a acidose respiratória aguda.

A disponibilidade de informações sobre a farmacocinética do propofol em primatas não humanos ainda é limitada. Taxas de infusão contínua de 0,2 mg/kg/min e 0,6 mg/kg/min têm sido reportadas em humanos e macacos, respectivamente. Miyabe-Nishiwaki et al. (2010) avaliaram os efeitos de um único bolus de propofol (8 mg/kg) em macacos japoneses (*Macaca fuscata*), resultando em irresponsividade à estimulação externa por mais de 7 minutos, e mais de 10 minutos na ausência de estímulos, com recuperação total em 20 a 30 minutos. Por outro lado, ainda que o bolus de propofol proporcione imobilização estável, cuidados devem ser adotados no manuseio do animal, pois mesmo sedado, o macaco pode se mover em resposta a estímulos externos, os quais podem reduzir significativamente a duração do efeito anestésico (MIYABE-NISHIWAKI et al., 2010).

Fanton et al. (2000) avaliaram os efeitos sistêmicos do propofol em macacos Rhesus, em dose de indução de 2 mg/kg, seguida da infusão contínua IV a 0,2 mg/kg/min, e reportaram reduções significativas na PAM, FC e contratilidade do miocárdio. Segundo esses autores, o propofol pode diminuir cerca de 20% a PAM, principalmente se utilizadas doses mais altas na indução. Martin et al. (2014) observaram valores de pressão arterial mais baixos em macacos Rhesus neonatos anestesiados com infusão contínua de propofol ou com isoflurano, em comparação à infusão contínua de cetamina (bolus de 20mg/kg seguido de

taxa de infusão de 20 a 55 mg/kg/h). De acordo com esse estudo, a hipotensão induzida por esses fármacos foi reversível com a terapia de cristaloides, evidenciado pelo maior requerimento de fluido nos animais submetidos ao propofol e ao isoflurano.

Galante (2013) comparou a anestesia por bolus de tiletamina e zolazepam com a infusão contínua de propofol, em quatro espécies de macacos neotropicais (*Saimiri Sciureus*, *Cebus apela*, *Aotus infulatus* e *Chlorocebus aethiops*) e em bugios (*Alouatta sp.*) pré-medicados com petidina e midazolam. Houve diferença significativa nos tempos e padrões anestésicos entre os grupos, como recuperação mais rápida e de qualidade superior nos animais anestesiados com propofol. Fowler et al. (2000) avaliaram macacos Rhesus submetidos à infusão contínua de propofol para realização de ressonância magnética após aplicação de tiletamina e zolazepam (3-5mg/kg) e glicopirrolato (0,02 mg/kg) e observaram queda relevante da temperatura, sugerindo aquecimento prévio dos animais e métodos para manutenção da temperatura corpórea, como envolvê-los em plástico-bolha ou mantê-los em contato com bolsas de água quente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - AFONSO, J.; REIS, F. Dexmedetomidina: papel atual em anestesia e cuidados intensivos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 62, n. 1, 2012.
- 2 - BAKKER, J.; UILENREEF, J.; PELT, E.R.J. et al. Comparison of three diferente sedative-anaesthetic protocols (ketamine, ketamine-medetomidine and alphaxalone) in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *BMC Veterinary Research*, v. 9, p. 113, 2013.
- 3 - BRANSON, K.R. Anestesia injetável e técnicas alternativas. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. *Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4a ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 305-334
- 4 - CAPRIGLIONE, L.G.A.; SORESINI, G.C.G.; FUCHS, T. et al. Avaliação eletrocardiográfica de macacos-prego (*Sapajus apella*) sob contenção química com midazolam e propofol. *Ciências Agrárias*, Londrina, v. 34, n. 6, suplemento 2, p. 3801-3810, 2013.
- 5 - CARLSSON, H.E.; SCHAPIRO, S.J.; FARAH, I. et. al. Use of Primates in Research: A Global Overview. *American Journal of Primatology*. v. 63, p. 225–237, 2004.

- 6 -CARPENTER, R. E.; BRUNSON, D. B. Animais de zoológico e exóticos. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. *Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4a ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 877
- 7 -DIVICENTINI JR, L. Analgesic Use in Nonhuman Primates Undergoing Neurosurgical Procedures. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, v. 52, n. 1, p. 10–16, 2013.
- 8 -DOMINGUES S.F.S.; FERREIRA H.S.; MUNIZ, J.A.P.C. et al. Mechanical isolation of capuchin monkey (*Cebus apella*) preantral ovarian follicles. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 2003.
- 9 -FAGUNDES, N. Comparação de dois protocolos de sedação em Bugio-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*) (2018). Dissertação - Universidade Federal de Minas Gerais – Escola de veterinária, 2018.
- 10 - FAHLMAN, A. Anaesthesia of Wild Carnivores and Primates. Physiological Effects and Reversibility of Medetomidine and Dissociative Anaesthetics. (2005). Tese de Licenciatura – Universidade sueca de ciências agrícolas. Uppsala, Suécia.
- 11 - FANTON, J. W.; ZARR, S. R.; EWERT, D. L. et al. Cardiovascular responses to propofol and etomidate in long-term instrumented Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Comparative Medicine*, v. 50, n. 3, 2000.
- 12 - FASANO, D.M. Anestesia e controle da dor. In: ANDRADE, A. et al. *Biologia, manejo e medicina de primatas não-humanos na pesquisa biomédica*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2010. p. 365-384. FLECKNELL, P. A.; RICHARDSON, C. A.; POPOVIC, A. Animais de Laboratório. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. *Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4a ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 837-859.
- 13 - FOWLER, KA; HUERKAMP, MJ; PULLIUM, JK; et al. Anesthetic protocol: propofol use in Rhesus macaques (*Macaca mulatta*) during magnetic resonance imaging with stereotactic head frame application. *Brain Research Protocols*. v. 7, p. 87–93, 2001.
- 14 - FRIEDMAN, H.; ATOR, N.; HAIGWOOD, N. et al. The critical role of nonhuman primates in medical research. *Pathogens and Immunity*. v. 2, n. 3, 2017.
- 15 - FURTADO, M.M.; NUNES, A.L.V.; INTELIZANO, T.R. et al. Comparison of racemic ketamine versus (S+) ketamine when combined with midazolam for anesthesia of *Callithrix jacchus* and *Callithrix penicillata*. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. v. 41, p. 389–394, 2010.
- 16 - GALANTE, R. Anestesia intravenosa total em primatas: comparação da infusão contínua de propofol com bolus intravenosos de tiletamina e zolazepam e associação de

propofol com opioides ou cetamina (2013). Dissertação - Universidade Federal do Paraná - Setor de Ciências Agrárias. Curitiba, 2013.

17 - GALANTE, R.; MUNIZ, J. A. P. C.; CASTRO, P. H. G. et al. Continuous infusion of propofol or intermittent bolus of tiletamine-zolazepam in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 41, n. 5, p. 506-515, 2014.

18 - GERAK, L.R.; BRANDT, M.R.; FRANCE, C.P. Studies on benzodiazepines and opioids administered alone and in combination in rhesus monkeys: ventilation and drug discrimination. *Psychopharmacology*. v. 137, p. 164-74, 1998.

19 - LEMKE, K.A. Anticolinérgicos e sedativos. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. *Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4a ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 305-304

20 - LESSA, M.A.M. Bem estar em cativeiro: Análise e planejamento da ocupação do tempo em macacos-prego (*Cebus apella*) (2009). Dissertação - Universidade Federal do Pará – Núcleo de teoria pesquisa do comportamento. Belém, 2009.

21 - LONGLEY, L. Non-human primate anaesthesia. In: *Anaesthesia in exotic pets*. 1ª ed. China: Elsevier Saunders LTDA, 2008. Cap 7, p. 103-111.

22 - MANNARINO, R.; LUNA, S. P. L.; MONTEIRO, E.R.; Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine ketamine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.39, p. 160–173, 2012.

23 - MARTIN, L.D.; DISSEN, G.A.; MCPIKE, M.J. et al. Effects of anesthesia with isoflurane, ketamine, or propofol on physiologic parameters in neonatal rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. v 53, n 3, p. 290–300, 2014.

24 - MIYABE-NISHIWAKI, T.; MASUI, K.; KANEKO, A.; et al. Hypnotic effects and pharmacokinetics of a single bolus dose of propofol in Japanese macaques (*Macaca fuscata fuscata*). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. v. 37, p. 501–510, 2010.

25 - MURPHY, K. L; BAXTER, M. G.; FLECKNELL, P. A. Anesthesia and Analgesia in Nonhuman Primates. In: *Nonhuman Primates in Biomedical Research: Biology na Management*. 2ª ed. Elsevier, 2012. p. 403-433

26 - NOCITI, J.R; SERZEDO, P. S. M.; ZUCCOLOTTO, E. B. et al. Dexmedetomidina Associada a Propofol em Sedação durante Anestesia Local para Cirurgia Plástica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2003.

- 27 - OLBERG, R.A.; SINCLAIR, M. Monkeys and Gibbons. In: WEST, G.; HEARD, D.; CAULKETT, N. *Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia*. 2a ed. Wiley, 2014. p. 561-572.
- 28 - OUCHI, T.; OCHIAI, R.; TAKEDA, J. et al. Combined effects of propofol and mild hypothermia on cerebral metabolism and blood flow in rhesus monkey: a positron emission tomography study. *Journal of Anesthesia*. v. 20, p. 208–214, 2006.
- 29 - POPILSKIS, S.J.; LEE, D.R.; ELMORE, D.B. Anesthesia and Analgesia in Nonhuman Primates. In: *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. Academic Press, 2011, cap 12, p. 335-364.
- 30 - RAPOSO, A.C.S; OFRI, R.; SCHAFFER, D.P.H. et al. Evaluation of ophthalmic and hemodynamic parameters in capuchin monkeys (*Sapajus sp.*) submitted to dissociative anesthetic protocols. *Journal of Medical Primatology*. v. 44, p. 381–389, 2015.
- 31 - ROMAGNOLI, N.; BUONACUCINA, A.; LAMBERTINI, C. et al. Constant-Rate Infusion of Dexmedetomidine to Manage Thiopental Anesthesia during Intracranial Surgery in Cynomolgus Macaques (*Macaca fascicularis*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. v. 55, p. 801-804, 2016.
- 32 - SELMI, A. L.; MENDES, G. M.; BOERE, V. et al. Assessment of dexmedetomidine/ketamine anesthesia in golden-headed lion tamarins (*Leontopithecus chrysomelas*). *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, v. 31, p. 138-145, 2004.
- 33 - THERIAULT, B. R.; DAVID A.; REED, D. A. et al. Reversible medetomidine/ketamine anesthesia in captive capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Journal of Medical Primatology* v. 37, p. 74–81, 2008.

CAPÍTULO II

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a dexmedetomidina e o midazolam como pré-medicações em macacos-pregos (*Sapajus libidinosus*) anestesiados com propofol. Vinte e quatro macacos-pregos ($3,30 \pm 0,94$ kg) receberam, em ocasiões distintas, três pré-medicações antes da anestesia com propofol: GD (dexmedetomidina $10 \mu\text{g}/\text{kg}$, IM, $n = 12$), GM (midazolam $2 \text{ mg}/\text{kg}$, IM, $n = 12$) ou GDM (dexmedetomidina $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ + midazolam $1 \text{ mg}/\text{kg}$, IM, $n = 8$). Avaliaram-se FC, PAS, PAM, PAD, f , P_{ETCO_2} , TR e hemogasometria arterial durante 60 minutos de anestesia, além de requerimento de propofol para indução e manutenção e tempos de indução e recuperação. A qualidade da sedação após as pré-medicações e a recuperação anestésica foram classificadas, por meio de escala descritiva simples variando de 0 (ruim) a 3 (excelente). As doses de indução e manutenção ($4,11 \pm 2,61 \text{ mg}/\text{kg}$ e $0,23 \pm 0,07 \text{ mg}/\text{kg}/\text{minuto}$, respectivamente) e o tempo de indução ($2,01 \pm 1,31$ minutos) foram menores em GDM ($p < 0,05$), sem diferenças entre GD e GM. Os escores de sedação foram superiores em GDM [3 (0–3)] e GM [3 (2–3)], quando comparados a GD [0 (0–2)] ($p < 0,001$). As demais variáveis permaneceram no intervalo fisiológico da espécie, com exceção do pH e pressão arterial, os quais apontaram acidemia nos três grupos e hipotensão leve em GDM. A FC permaneceu mais baixa em GD (T10 a T60; $p < 0,05$), com menor média \pm DP em T50 (125 ± 18 bpm). A f foi maior no grupo GD em T10, T20, T40 e T60 ($p < 0,05$) e a PaCO_2 ficou mais elevada em GM, em T60 ($43,73 \pm 5,48$ mmHg). A TR permaneceu mais elevada em GD ($p < 0,001$) e não houve diferença significativa entre os grupos para SpO_2 . Houve redução significativa dos valores de HCO_3^- em GDM e a BE foi menor em GD, com valor mínimo em T60 ($-9,74 \pm 2,36$ mEq/L). A recuperação foi de melhor qualidade em GDM e GD [escores 2,5 (1–3) e 3 (0–3), respectivamente] ($p < 0,05$), com duração de 34 ± 30 e 37 ± 23 minutos, respectivamente. A recuperação foi significativamente mais prolongada (105 ± 46 minutos) e pior em GM [escore: 1 (0–3)]. A dexmedetomidina e o midazolam promoveram efeitos cardiorrespiratórios semelhantes em macacos-pregos submetidos à anestesia com propofol. A associação dexmedetomidina/midazolam promoveu sedação e recuperação de qualidades superiores e resultou em menor requerimento de propofol do que o uso isolado destes fármacos.

Palavras-chave: primatas, anestesia, agonistas alfa-2 adrenérgicos, macacos-pregos.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate and to compare dexmedetomidine and midazolam as premedications in capuchin monkeys (*Sapajus libidinosus*) anesthetized with propofol. Twenty-four capuchin monkeys (3.30 ± 0.94 kg) received three drugs prior to anesthesia with propofol: GD (dexmedetomidine $10 \mu\text{g}/\text{kg}$, IM, $n=12$), GM $2 \text{ mg}/\text{kg}$, IM, $n=12$) or GDM (dexmedetomidine $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ + midazolam $1 \text{ mg}/\text{kg}$, IM, $n=8$). Requirement of propofol for induction and maintenance, induction and recovery times, HR, SBP, MBP, DBP, f , P_{ETCO_2} , RT, and blood gas analysis were evaluated during 60 minutes of anesthesia. Sedation after premedications and anesthetic recovery were classified by simple descriptive scale ranging from 0 (poor) to 3 (excellent). The doses of propofol for induction and maintenance ($4.11 \pm 2.61 \text{ mg}/\text{kg}$ and $0.23 \pm 0.07 \text{ mg}/\text{kg}/\text{minute}$, respectively) and the induction time (2.01 ± 1.31 minutes) were lower in GDM ($p < 0.05$), without significant differences between GD and GM. Sedation scores were higher in GDM [3 (0-3)] and GM [3 (2-3)] compared to GD [0 (0-2)] ($p < 0.001$). The others variables remained within the accepted physiological range for the species, with the exception of pH, in which acidemia was observed in all groups. The HR remained lower (T5 to T60; $p < 0.05$) and f was higher (T10, T20, T40, and T60; $p < 0.05$) in GD. PaCO_2 was significantly higher in GM at T60 ($42.5 \pm 7.0 \text{ mmHg}$). RT was higher in GD ($39 \pm 0.9^\circ\text{C}$; $p < 0.001$) and there were no significant differences among three groups for SpO_2 . There was a significant decrease of HCO_3^- in GDM and BE was significant lower in GD at T60 ($-9.74 \pm 2.36 \text{ mmol}/\text{L}$). Quality of recovery was better in GDM and GD [scores 2.5 (1-3) and 3 (0-3), respectively; $p < 0.05$], with recovery times of 34 ± 30 and 37 ± 23 minutes, respectively. Recovery time was significantly longer (105 ± 46 minutes) and worse in GM [score 1 (0-3)]. Dexmedetomidine and midazolam promoted similar cardiorespiratory effects during anesthesia with propofol in capuchin monkeys. The combination of dexmedetomidine/midazolam resulted in lower requirement of propofol and higher sedation and recovery scores than the single use of these drugs.

Keywords: primates, anesthesia, alpha-2 agonists, capuchin monkeys.

INTRODUÇÃO

Os anestésicos dissociativos são amplamente empregados para contenção química, sedação e anestesia de primatas não humanos, entretanto, esses fármacos estão associados à recuperação prolongada e de baixa qualidade, com ocorrência de excitação. Dessa forma, quando a contenção química de macacos é necessária por períodos prolongados, a anestesia geral pode apresentar vantagens sobre a utilização de agentes dissociativos (GALANTE et al., 2013; GALANTE et al., 2014). Neste contexto, o propofol é um anestésico geral muito empregado na indução e manutenção anestésicas de animais domésticos, devido às suas características de proporcionar indução suave, recuperação rápida e estabilidade hemodinâmica e, quando comparado a agentes voláteis, não provocar poluição ambiental (GLOWASKI; WETMORE, 1999; GALANTE et al., 2014; CAINES et al., 2014).

A medicação pré-anestésica utilizada na contenção química de macacos deve minimizar o estresse e o risco de injúrias decorrentes da contenção física, promover sedação adequada com mínimos efeitos colaterais e ser desprovida de excitação na recuperação (FAHLMAN, 2005; MURPHY et al., 2012). O midazolam é um agente benzodiazepínico que gera miorelaxamento e sedação de ótima qualidade e provoca pouca depressão cardiovascular em mamíferos, especialmente em primatas. Ademais, possui a propriedade de diminuir o requerimento de anestésicos gerais e agir como anticonvulsivante (KLEIN; KLIDE, 1989; CAPRIGLIONE et al., 2013; OLBERG; SINCLAIR, 2014). Os fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos promovem sedação, relaxamento muscular e analgesia, sendo que a medetomidina é o agente desta classe farmacológica mais reportado em primatas não humanos (CAPUANO et al., 1999; FAHLMAN, 2005; KIMURA et al., 2007; THERIAULT et al., 2008; OLBERG; SINCLAIR, 2014). A dexmedetomidina, enantiômero dextrógiro da medetomidina, é um dos agonistas alfa-2 adrenérgicos de maior razão de especificidade $\alpha_2:\alpha_1$, na ordem de 1620:1 (BAGATINI et al., 2002). Como o dextroisômero é responsável pelo efeito sedativo, a metade da dose da dexmedetomidina pode produzir o mesmo grau de sedação que a dose completa da mistura racêmica, já que esta é composta somente de 50% da forma dextrógiro (VILLELA; NASCIMENTO JÚNIOR, 2003; AFONSO; REIS, 2012).

O objetivo deste trabalho foi comparar a dexmedetomidina e o midazolam como medicações pré-anestésicas, assim como avaliar os seus efeitos sobre a anestesia total intravenosa com propofol, em macacos-pregos (*Sapajus libidinosus*). Nossa hipótese é que ambos os fármacos serão adequados como pré-medicações e não causarão alterações

cardiorrespiratórias deletérias, sendo que a associação resultará em melhor efeito sedativo, recuperação anestésica mais suave e maior redução do requerimento de propofol.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade de Brasília (SEI-UnB nº 23106.047266/2018-71).

Animais

Vinte e quatro macacos-pregos, machos e fêmeas, com massa corporal de $3,30 \pm 0,94$ (2,0-4,8) kg e idade de $12,63 \pm 2,5$ anos, considerados hígidos mediante exames laboratoriais e que foram submetidos a tratamento de profilaxia odontológica de rotina, foram utilizados neste estudo. Os animais foram mantidos em pares ou trios em viveiros ao ar livre com alimentação à base de água e ração *ad libitum*, além de frutas e verduras frescas, uma vez ao dia. No dia do experimento, foram realizados jejum alimentar durante 12 horas e restrição hídrica de 2 horas anteriores à anestesia.

Delineamento experimental

Os macacos foram distribuídos em três grupos, de acordo com a medicação pré-anestésica. Em uma primeira fase, esses animais foram alocados, por sorteio, em dois grupos com número igual de indivíduos (n=12), denominados GD e GM, os quais receberam, respectivamente, 10 µg/kg de dexmedetomidina (Dexdomitor, Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda., Brasil) e 2 mg/kg de midazolam (Dormire, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Brasil). Na segunda fase, realizada um ano depois, oito indivíduos desta população que necessitavam de nova intervenção periodontal compuseram o grupo GDM, cuja pré-medicação consistiu na associação de 5 µg/kg de dexmedetomidina e 1 mg/kg de midazolam. A aplicação dos fármacos foi realizada sempre pela via IM, no membro pélvico, sendo que o avaliador da sedação e recuperação desconhecia o tratamento durante a primeira fase.

Após 20 minutos da aplicação, a qualidade da sedação foi avaliada por meio de escala descritiva simples, com escores de 0 (ruim), 1 (moderada), 2 (boa) ou 3 (excelente), caracterizados da seguinte forma: excelente – animal relaxado, não responsivo a estímulos auditivos e pouco responsivo à contenção física para acesso venoso; boa – animal relaxado, pouco responsivo a estímulos auditivos e à contenção física para acesso venoso; moderada –

animal com grau moderado de agitação, responsivo a estímulos auditivos e muito responsivo à contenção física para acesso venoso; ruim – animal com grau intenso de agitação, muito responsivo a estímulos auditivos e à contenção física para acesso venoso.

Após a avaliação da sedação, a veia cefálica foi cateterizada e a indução anestésica foi realizada com 2 mg/kg/min de propofol (Propovan, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Brasil), por infusão intravenosa em bomba de seringa (ST6000, Samtronic Indústria e Comércio Ltda., Brasil), até a perda do reflexo palpebral e relaxamento do tônus mandibular. Lidocaína a 10% foi instilada na laringe e a intubação endotraqueal foi realizada com traqueotubo nº 3,0 com manguito, ao qual foi conectado um circuito aberto sem reinalação. Ato contínuo, a fluidoterapia com solução de Ringer com lactato (10 mL/kg/h) e a infusão intravenosa de propofol foram iniciadas, com a taxa de manutenção do anestésico ajustada para manter o animal em plano 3, de acordo com escala de planos anestésicos proposta por GALANTE et al. (2014), descrita na tabela 1. Durante todo o procedimento, os animais receberam suplementação de oxigênio a 100% (1,0 L/min) sob ventilação espontânea, e foram mantidos em decúbito dorsal e aquecidos ativamente com aquecedor de ar elétrico (AB1100N, Britânia Eletrodomésticos S.A., Brasil).

Tabela 1. Escala de planos anestésicos utilizada para ajuste da taxa de infusão de propofol durante manutenção anestésica em macacos-pregos.

Plano anestésico	Sinais clínicos
1	relaxamento muscular incompleto, reflexo palpebral intenso ou movimentos de cauda, membros ou cabeça.
2	relaxamento muscular completo, língua pode ser exteriorizada, ausência de movimentos de cauda, membros ou cabeça, reflexo palpebral lento.
3	relaxamento muscular completo, língua pode ser exteriorizada, perda completa de reflexos palpebrais e tônus mandibular, ausência de movimentos de cauda, membros ou cabeça.
4	ausência de reflexos, depressão cardiorrespiratória.

As variáveis fisiológicas foram continuamente aferidas com monitor multiparamétrico (DX 2022+, Dixtal Biomédica Indústria e Comércio Ltda., Brasil) e registradas a cada 10

minutos, durante a manutenção anestésica (T10 a T60). Avaliaram-se frequência cardíaca (FC, em batimentos por minuto), frequência respiratória (f , em movimentos por minuto), pressão parcial de CO₂ ao final da expiração (P_{ET}CO₂, em mmHg), pressões arteriais sistólica (PAS, em mmHg), média (PAM, em mmHg) e diastólica (PAD, em mmHg), saturação da oxihemoglobina (SpO₂, em %) e temperatura retal (TR, em °C).

A artéria femoral foi canulada para a aferição invasiva da pressão arterial e coleta de amostras para hemogasometria, as quais foram realizadas nos tempos T10, T30 e T60, com seringas heparinizadas. As alíquotas foram mantidas sob imersão em água com gelo pelo período máximo de três horas, até seu processamento em analisador automático (Cobas B 121, Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos SA, Brasil.) para mensuração de pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃ e BE.

Ao término de 60 minutos de anestesia, a infusão de propofol foi descontinuada e os animais foram posicionados em decúbito dorsal até o completo reestabelecimento da consciência e motricidade. Durante a recuperação anestésica, foram registrados os tempos de extubação, primeiro movimento, decúbito lateral espontâneo, decúbito ventral espontâneo e retorno à ambulação normal. A qualidade da recuperação anestésica foi avaliada de acordo com escala descritiva simples, com escores de 0 (ruim), 1 (moderada), 2 (boa) ou 3 (excelente), adaptada de GALANTE (2013): excelente - mudança de decúbito com mínimos movimentos atáxicos, animal se levanta em uma ou duas tentativas e é capaz de ambular com ataxia leve; boa - mudança de decúbito com moderados movimentos atáxicos, requerendo mais de duas tentativas para se levantar, ambulação com ataxia moderada e incoordenação; moderada - várias tentativas para mudança de decúbito com ataxia severa; tenta se levantar, mas frequentemente cai, e finalmente ambula com ataxia evidente e incoordenação; ruim - animal permanece irresponsivo a estímulos e não faz qualquer esforço para mudar de decúbito ou apresenta retorno anestésico agitado, com ataxia severa e risco de injúria.

Análise Estatística

Os dados obtidos foram inicialmente submetidos a análises descritivas e teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Em seguida, foram analisados pela ANOVA de 1 via, seguida pelo teste de Tukey, ou ANOVA mista de 2 vias e teste de Sidak, quando os dados apresentaram distribuição normal. A análise de escores de Kruskal-Wallis e o teste de Mann-Whitney, com correção de Bonferroni, foram empregados para os dados sem distribuição normal. Todas as análises estatísticas consideraram $p < 0,05$.

RESULTADOS

Sedação

A qualidade da sedação foi superior em GM e GDM quando comparada a GD ($p < 0,001$), sendo classificada, respectivamente, como excelente ou boa em 58,3% (7/12) e 41,7% (5/12) dos animais de GM, e em 75% (6/8) e 12,5% (1/8) dos animais de GDM (Tabela 2). No grupo GD, a sedação foi classificada como ruim em 83,3% (10/12) dos indivíduos, enquanto apenas um macaco demonstrou sedação considerada excelente. A figura 1 ilustra a distribuição dos animais de cada grupo de acordo com o escore obtido na avaliação da sedação.

Tabela 2. Qualidade da sedação em macacos-pregos pré-tratados com 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM).

	Grupos	n	mediana	mín.-máx.	p
Qualidade Sedação	GD	12	0,00 ^a	0-2	NA
	GM	12	3,00 ^b	2-3	<0,001
	GDM	8	3,00 ^b	0-3	0,001

^{a, b} médias seguidas de letras distintas apresentam diferença significativa entre si.

p: valor de p em relação ao grupo significativamente diferente.

NA: não aplicável.

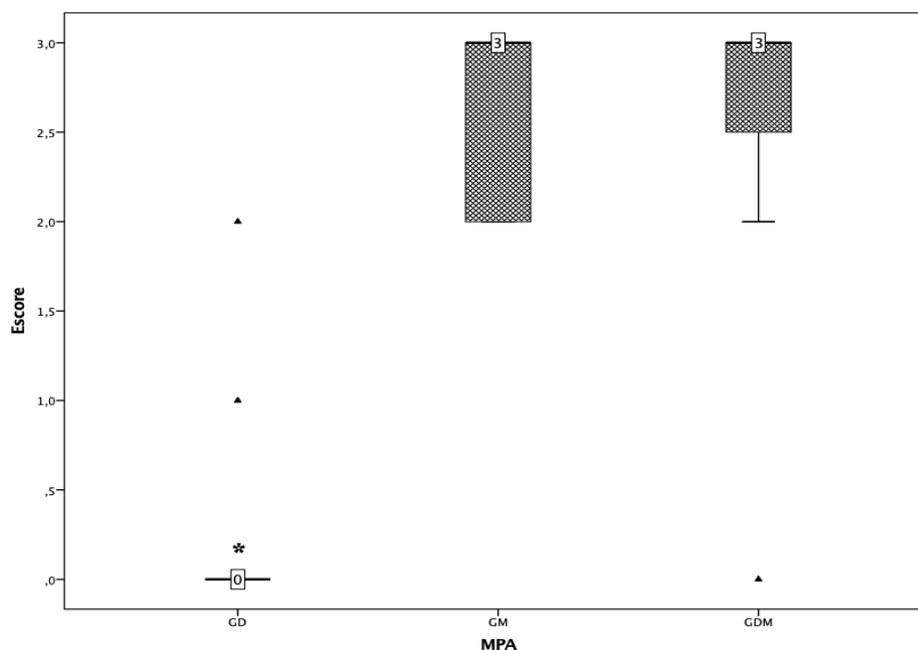


Figura 1. Boxplot da qualidade da sedação em macacos-pregos pré-tratados com 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM). O asterisco representa diferença significativa em comparação aos outros grupos ($p < 0,05$); números representam as medianas; triângulos representam os casos *outliers*.

Tabela 3. Requerimento de propofol em macacos-pregos pré-tratados com 10 µg/kg de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM).

	Grupos	n	Média (Mediana)	DP (mín.-máx.)	p
Volume indução (mL)	GD	12	2,27a	0,75	0,019
	GM	12	2,15a	0,66	0,043
	GDM	8	1,33b	0,73	NA
Dose indução (mg/kg)	GD	12	7,51a	2,17	0,003
	GM	12	6,26a	1,38	0,041
	GDM	8	4,11b	2,61	NA
Taxa média (mg/kg/min)	GD	12	0,40a	0,11	0,001
	GM	12	0,37a	0,08	0,008
	GDM	8	0,23b	0,07	NA
Volume de manutenção (mL)	GD	12	(6,15a)	(4 - 15,4)	0,047
	GM	12	(7,45a)	(4,5 - 12,2)	0,031
	GDM	8	(4,50b)	(3,5 - 8,7)	NA

^{a, b} médias seguidas de letras distintas apresentam diferença significativa entre si.

p: valor de p em relação ao grupo significativamente diferente.

NA: não aplicável.

Variáveis fisiológicas

As variáveis fisiológicas e hemogasométricas estão dispostas nas Tabelas 4 e 5, representadas pelas médias \pm desvios-padrão.

Em relação aos parâmetros cardiovasculares, a FC permaneceu mais elevada em GM durante todo o período de observação, em relação aos grupos GD e GDM ($p < 0,001$), sendo que em GDM, dois macacos apresentaram bradicardia ($FC < 100$ bpm). As médias de PAS, PAM e PAD também foram maiores em GM, sendo que foram observadas diferenças significativas a partir de T40, especialmente em relação ao grupo GDM ($p < 0,05$), cujos valores médios de PAS e PAM foram característicos de hipotensão em alguns momentos (PAS < 100 mmHg: T10 a T60 e PAM < 70 mmHg: T40).

Quanto às variáveis respiratórias, as médias de f foram mais altas em GD em T20, T40 e T60, em relação a GDM, e em T10, quando comparada a GM e GDM ($p < 0,05$). Os valores médios de P_{ETCO_2} foram mais altos em GM, no entanto, diferença significativa só foi observada em T60, em comparação à média de GDM ($p = 0,027$). Não foram notadas diferenças para os valores de SpO_2 em nenhum grupo ou momento ($p > 0,05$).

A TR permaneceu mais baixa em GDM durante toda a manutenção anestésica e a partir de T40, em relação a GD e a GM, respectivamente ($p < 0,01$). No grupo GD, a TR foi

mais alta que nos outros grupos nos primeiros 20 minutos de anestesia ($p < 0,001$). Todos os animais de GDM apresentaram quadro de hipotermia ($TR < 37^{\circ}\text{C}$).

Na análise dos gases sanguíneos, o grupo GDM apresentou os valores de PaO_2 mais elevados, mas que diferiram de forma significativa apenas em relação ao grupo GM, em T30 e T60 ($p = 0,030$ e $0,037$, respectivamente). As médias de PaCO_2 foram maiores em GM e GDM, sem diferença entre estes grupos ($p > 0,05$), no entanto, nos momentos T30 e T60, a PaCO_2 nestes grupos foi mais alta do que no grupo GD ($p < 0,05$). Adicionalmente, houve a ocorrência de hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) em cinco macacos de GM e em três de GDM. No grupo GM, houve aumento progressivo da PaCO_2 , sendo que o valor médio ao final da anestesia foi mais alto do que o observado em T10 ($p = 0,048$).

Quanto ao perfil ácido-base, houve acidemia nos três grupos ($\text{pH} < 7,35$), com menores valores de pH registrados em GM ao final da anestesia, em relação à sua média inicial ($p = 0,012$) e ao grupo GDM ($p = 0,023$). O HCO_3 foi mais baixo no grupo GD, com diferenças significativas em T10 e T30, quando comparado ao GDM ($p = 0,005$ e $0,033$, respectivamente). O BE foi mais alto no grupo GDM em todos os momentos, em comparação aos grupos GD e GM ($p < 0,001$).

Recuperação anestésica

A qualidade da recuperação foi pior em GM ($p < 0,05$), sendo classificada, respectivamente, como ruim ou moderada em 33,33% (4/12) e 41,67% (5/12) e boa ou excelente em apenas 16,67% (2/12) e 8,33% (1/12) dos animais. Em GD, 66,67% (8/12), 16,67% (2/12) e 16,67% (2/12) das recuperações anestésicas foram avaliadas como excelente, boa e ruim, respectivamente, enquanto que em GDM, 50% (4/8), 25% (2/8) e 25% (2/8) dos indivíduos apresentaram escores considerados excelentes, bons ou moderados (Tabela 7). A figura 2 ilustra a distribuição dos animais de cada grupo de acordo com o escore obtido na avaliação da recuperação.

Tabela 4. Variáveis fisiológicas (média ± desvio padrão) em macacos-pregos anestesiados com propofol e pré-tratados com 10 µg/kg de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM).

Variável	Grupos	Tempos					
		10	20	30	40	50	60
FC (bpm)	GD	132b	129b	127b	126b	125b	125b
		20	16	16	18	18	19
	GM	187a	187a	192a	197a	203a	201a
		18	17	18	18	19	17
	GDM	120b	115b	118b	118b	124b	125b
		23	20	27	31	35	38
PAS (mmHg)	GD	105,10	101,40	100,45	99,58ab	100,92ab	99,92ab
		19,61	17,77	19,28	16,83	14,73	12,80
	GM	105,88	105,63	108,55	109,45a	112,45a	109,64a
		21,52	22,33	24,11	20,97	21,52	18,77
	GDM	93,75	88,50	83,50	81,63*b	85,00b	89,13b
		14,81	20,49	12,76	14,18	29,11	8,25
PAM (mmHg)	GD	92,22	87,33	86,50	82,45*b	84,45ab	83,18b
		12,68	12,37	13,43	12,27	10,28	9,45
	GM	95,25	93,38	91,73	96,91a	98,18a	95,73a
		19,37	21,17	22,00	17,44	17,42	15,19
	GDM	81,75	75,75	70,25*	66,75*b	71,38b	73,13b
		13,06	15,93	12,62	10,35	6,5	4,05
PAD (mmHg)	GD	79,33	76,22	72,40ab	69,64*ab	70,45ab	69,64ab
		9,99	8,14	10,02	9,07	8,50	8,03
	GM	82,00	80,38	80,27a	82,18a	83,27a	77,91a
		17,21	18,38	18,62	15,67	14,13	15,31
	GDM	68,75	63,63	58,25b	55,25*b	58,88*b	59,88b
		11,47	12,93	13,34	10,50	7,53	5,19
f (mpm)	GD	39a	36a	37	36a	35	36a
		6	5	9	4	3	3
	GM	28b	29ab	29	34ab	35	34ab
		8	7	7	8	9	11
	GDM	28b	27b	27	27b	28	26b
		7	8	7	7	6	6
P _{ET} CO ₂ (mmHg)	GD	36,67	37,00	38,08	37,08	37,17	36,42ab
		4,23	3,81	5,11	4,48	4,91	5,26
	GM	38,83	41,00	42,08	42,50	41,67	43,33*a
		5,89	6,77	6,46	6,04	6,10	6,73
	GDM	33,00	35,63	34,75	35,88	35,88	35,63b
		4,75	6,44	5,9	6,17	7,36	5,83
SpO ₂ (%)	GD	99,58	99,92	99,75	99,75	99,83	99,92
		1,16	0,29	0,87	0,62	0,39	0,29
	GM	99,67	99,58	99,50	99,17	99,08	99,08
		0,78	0,79	0,90	1,34	2,07	2,07
	GDM	100,00	99,88	100,00	100,00	100,00	100,00
		0,00	0,35	0,00	0,00	0,00	0,00
TR (°C)	GD	38,8a	38,2*a	37,9*a	37,8*a	37,8*a	37,8*a
		0,9	1,0	0,9	0,8	0,9	0,9
	GM	37,3b	37,1b	37,0ab	37,2a	37,4a	37,4a
		0,9	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8
	GDM	36,5b	36,3b	36,1*b	36,1b	36,0b	36,0b
		1,0	1,0	0,9	0,9	0,8	0,8

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica; f: frequência respiratória; P_{ET}CO₂: pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração; SpO₂: saturação periférica da oxihemoglobina; TR: temperatura retal. * - asteriscos indicam diferença significativa em relação a T10 ($p < 0,05$). ^{a,b} Letras distintas, nas mesmas colunas, indicam diferença significativa entre tratamentos ($p < 0,05$).

Tabela 5. Variáveis hemogasométricas (média ± desvio padrão) em macacos-pregos anestesiados com propofol e pré-tratados com 10 µg/kg de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM).

Variável	Grupos	Tempos			
		10	30	60	
pH	GD	7,308	7,269	7,258 ^{ab}	
		0,045	0,038	0,035	
		7,283	7,265	7,236* ^b	
	GM	0,032	0,061	0,036	
		7,313	7,287	7,285 ^a	
		0,020	0,036	0,030	
	PaO ₂ (mmHg)	GD	272,18	265,78 ^{ab}	279,46 ^{ab}
			57,89	51,10	53,27
			279,58	259,05 ^b	271,26 ^b
GM		44,17	57,13	43,27	
		335,41	356,89 ^a	346,23 ^a	
		91,44	47,99	40,89	
PaCO ₂ (mmHg)		GD	38,65	36,08 ^b	37,85 ^b
			3,99	7,68	5,40
			39,26	41,49 ^a	43,73* ^a
	GM	6,17	8,71	5,48	
		42,64	43,35 ^a	40,05 ^a	
		3,27	6,31	4,81	
	HCO ₃ (mmHg)	GD	16,94 ^b	16,43 ^b	16,63
			3,34	3,78	2,12
			19,24 ^{ab}	18,32 ^{ab}	17,96
GM		2,46	3,63	1,88	
		21,44 ^a	20,70 ^a	19,10*	
		2,07	2,83	2,58	
BE (mEq/L)		GD	-6,29 ^a	-8,23 ^a	-9,74 ^a
			3,38	2,79	2,36
			-7,72 ^a	-7,41 ^a	-9,10 ^a
	GM	2,74	4,83	2,15	
		-4,65 ^b	-6,25 ^b	-7,73* ^b	
		1,88	2,46	2,71	

PaO₂: pressão parcial arterial de oxigênio; PaCO₂: pressão parcial arterial de dióxido de carbono; HCO₃: concentração de bicarbonato; BE: excesso de base. * - asteriscos indicam diferença significativa em relação a T10 ($p < 0,05$). ^{a,b} Letras distintas, nas mesmas colunas, indicam diferença significativa entre tratamentos ($p < 0,05$).

Tabela 6. Qualidade da recuperação em macacos-pregos anestesiados com propofol e pré-tratados com 10 µg/kg de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM).

	Grupos	n	mediana	mín-máx	p
Qualidade da Recuperação	GD	12	3,00 ^a	0-3	0,008
	GM	12	1,00 ^b	0-3	NA
	GDM	8	2,50 ^a	1-3	0,013

^{a, b} médias seguidas de letras distintas diferem entre si.

p: valor de p em relação ao grupo significativamente diferente.

NA: não aplicável.

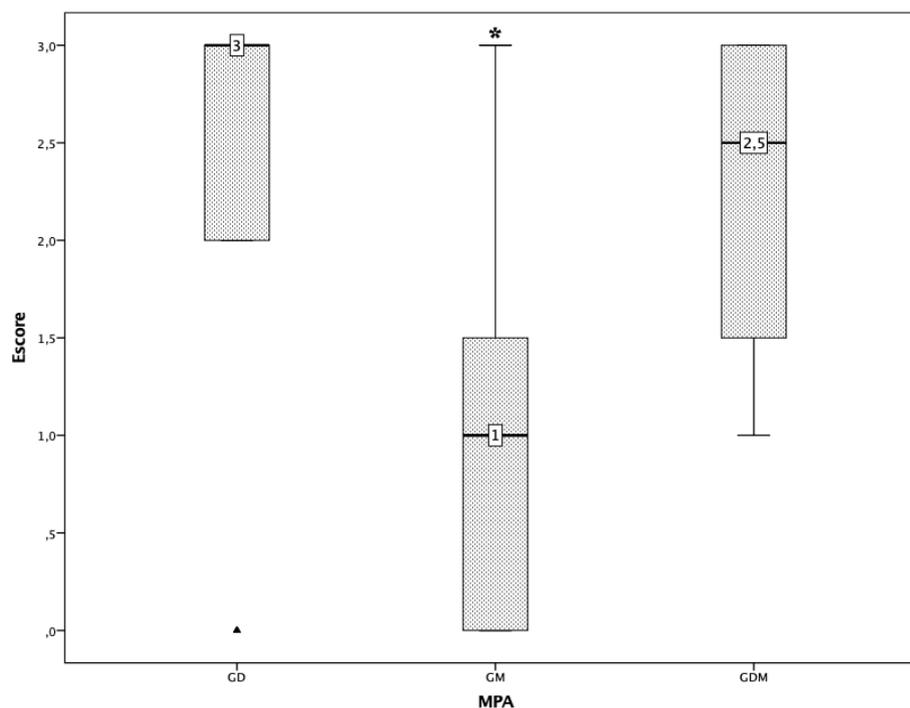


Figura 2. Boxplot da qualidade da recuperação em macacos-pregos anestesiados com propofol e pré-tratados com 10 µg/kg de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM). O asterisco representa diferença significativa em comparação aos outros grupos ($p < 0,05$); números representam as medianas; triângulo representa o caso *outlier*.

A recuperação foi mais prolongada em GM ($p < 0,05$), com o tempo total de $105,04 \pm 45,66$ minutos, enquanto em GD e GDM, os animais readquiriram ambulação normal aos $36,67 \pm 23,32$ e $33,67 \pm 30,40$ minutos, respectivamente.

A extubação ocorreu aos $4,94 \pm 7,35$ minutos em GDM, sendo significativamente mais rápida que nos outros dois grupos ($p < 0,05$). No entanto, os tempos para o primeiro movimento e de mudança espontânea para os decúbitos lateral e ventral foram maiores nos animais de GM, em comparação aos de GD e GDM ($p < 0,05$) (Tabela 7).

Tabela 7. Momentos, em minutos, das diferentes fases da recuperação anestésica em macacos-pregos anestesiados com propofol e pré-tratados com 10 µg/kg de dexmedetomidina (GD), 2 mg/kg de midazolam (GM) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina + 1 mg/kg de midazolam (GDM).

	Grupos	n	média	DP	p
Extubação	GD	12	20,58 ^a	21,03	0,07
	GM	12	20,53 ^a	9,33	0,01
	GDM	8	4,94 ^b	7,35	NA
Primeiro movimento	GD	12	25,66 ^a	24,69	0,045
	GM	12	35,71 ^b	25,44	NA
	GDM	8	13,34 ^a	17,20	<0,001
Decúbito lateral espontâneo	GD	12	32,91 ^a	26,22	0,031
	GM	12	71,63 ^b	32,12	NA
	GDM	8	18,98 ^a	20,89	<0,001
Decúbito ventral espontâneo	GD	12	33,67 ^a	25,84	0,14
	GM	12	90,55 ^b	44,61	NA
	GDM	8	26,49 ^a	29,22	0,01
Ambulação normal	GD	12	36,67 ^a	23,32	0,07
	GM	12	105,04 ^b	45,66	NA
	GDM	8	33,67 ^a	30,40	<0,001

^{a, b} médias seguidas de letras distintas diferem entre si.

p: valor de p em relação ao grupo significativamente diferente.

NA: não aplicável.

DISCUSSÃO

Os diferentes protocolos promoveram graus variáveis de sedação, sendo que os macacos que receberam dexmedetomidina apresentaram sedação inapropriada para o manejo sem contenção física enérgica, enquanto que os pré-medicados com midazolam, apesar de exibirem sedação suficiente para permitirem a manipulação, demonstraram recuperação excessivamente prolongada e de baixa qualidade, com maior grau de ataxia e mais tempo para restabelecimento da consciência e ambulação. Na segunda etapa, quando os macacos receberam a associação dos fármacos, o resultado foi muito satisfatório, pois além de aceitarem o manejo com mínima contenção física, apresentaram recuperação suave e mais rápida. Dessa forma, a combinação do agonista alfa-2 adrenérgico com o benzodiazepínico resultou em efeito sinérgico, permitindo a redução das doses de ambos os agentes pré-anestésicos e do requerimento de propofol e promovendo, além de melhor efeito sedativo,

uma recuperação mais precoce, em razão da menor exigência de metabolização dos fármacos pelo organismo do animal.

Apesar da literatura indicar o uso de 0,05 a 0,3 mg/kg de midazolam por via parenteral (GAMBLE, 2018) quando associado a um anestésico dissociativo, a escolha de uma dose maior para o grupo GM se fez em função de experimento piloto prévio, no qual evidenciou-se que a dose de 2 mg/kg forneceu mais segurança na manipulação dos animais do que 1 mg/kg, cujo efeito sedativo foi considerado inadequado, pois os macacos permaneciam reativos e resistentes à contenção física. Capriglione et al. (2013) observaram recuperação rápida e tranquila em macacos-pregos após aplicação IM de 1 mg/kg de midazolam, seguido de 10 mg/kg/IV de propofol, porém, a sedação inicial também foi considerada leve, o que corrobora a dose preconizada neste estudo.

Os trabalhos sobre o uso de dexmedetomidina em primatas ainda são relativamente escassos, sendo que em sua maioria, esse fármaco é utilizado em associação com cetamina ou opioides. As doses reportadas estão entre 5 e 50 µg/kg, variando a intensidade da sedação e os efeitos colaterais de forma dose-dependente (SELMI et al., 2014; RAPOSO et al., 2015; ROMAGNOLI et al., 2016; FERRARO et al., 2017; CHAGAS et al., 2018). Em nosso estudo, a administração isolada de 10 µg/kg de dexmedetomidina promoveu sedação classificada como ruim na maioria dos macacos, sendo necessária uma contenção física mais vigorosa a fim de realizar a tricotomia e o acesso venoso. Diversos autores descreveram a ineficiência do uso isolado de agonistas alfa-2 adrenérgicos em animais extremamente estressados, já que a liberação endógena de catecolaminas, secundária à agitação decorrente da captura e contenção física, influencia a ação do sedativo e resulta em sedação inadequada ou de baixa qualidade (KLEIN; KLIDE, 1989; CAPUANO et al., 1999; THERIAULT et al., 2008). Em macacos-pregos da mata atlântica (*Sapajus nigritus*), a dexmedetomidina (30 e 50 µg/kg) em conjunção com a cetamina (7,5 mg/kg) foram capazes de conferir anestesia de boa qualidade durante 60 a 90 minutos, além de indução e recuperação suaves. No entanto, apesar da alta dose da dexmedetomidina, o período de latência foi quase três vezes mais prolongado nos macacos mais agitados antes da contenção química (CHAGAS et al., 2018). A administração de duas doses distintas de dexmedetomidina (5 e 10 µg/kg) associadas à cetamina (5 e 10 mg/kg) foi capaz de provocar imobilização e anestesia entre 30 e 70 minutos, em micos-leão-da-cara-dourada (*Leontopithecus chrysomelas*). Entretanto, na avaliação dos autores, o protocolo com as menores doses não impediu movimentos voluntários dos animais em resposta à manipulação, além de ter fornecido relaxamento muscular insatisfatório (SELMI et al., 2004). Theriault et al. (2008) utilizaram medetomidina

isolada ou em combinação com cetamina em macacos-pregos e observaram que as doses mais baixas (150 µg/kg) não promoveram sedação adequada, apenas quando associadas à cetamina (4 mg/kg). Por outro lado, o incremento das doses da medetomidina (200 a 400 µg/kg) resultou em resposta aparentemente melhor. A associação do midazolam (0,3 mg/kg) à medetomidina foi capaz de fornecer resposta mais eficaz com o emprego de doses mais baixas deste agonista alfa-2 adrenérgico (30 µg/kg), induzindo sedação profunda, analgesia, relaxamento muscular e imobilização confiável, além da redução das reações de excitação a estímulos externos por até 60 minutos, em macacos japoneses (*Macaca fuscata*) (MIYABE-NISHIWAKI et al., 2010).

A manutenção anestésica com infusão contínua de propofol forneceu plano anestésico e estabilidade dos parâmetros fisiológicos, sem complicações no período transanestésico. Os valores fisiológicos basais não são bem estabelecidos em macacos-pregos, em razão de seu temperamento agressivo, entretanto, em primatas, a FC pode variar entre de 100 a 200 bpm para animais com peso superior a 1 kg e a *f* pode variar entre 20 e 50 mpm para a maioria das espécies (OLBERG; SINCLAIR, 2014). Nos animais do grupo GM, a FC variou de 151 a 227 bpm, com média mínima de 187 ± 18 bpm, semelhante ao relatado em macacos-pregos anestesiados com propofol (10 mg/kg) e pré-tratados com midazolam (1 mg/kg), nos quais a FC se manteve entre 157 e 230 ($198,4 \pm 22,9$) bpm (CAPRIGLIONE et al., 2013). Por outro lado, os grupos que receberam a dexmedetomidina na MPA apresentaram valores de FC significativamente mais baixos, com ocorrência de bradicardia.

A diminuição da FC é decorrente da propriedade dos agonistas alfa-2 adrenérgicos em causar diminuição do ritmo cardíaco, tanto por mecanismo reflexo à hipertensão inicial, quanto por efeito simpatolítico atribuído à diminuição da liberação central de noradrenalina (PYPENDOP; VERSTEGEN, 1998). Bradicardia também foi reportada em outras espécies de primatas após uso de diferentes agonistas alfa-2 adrenérgicos, como em macacos Rhesus (*Macaca mulatta*) (CAPUANO et al., 1999), macacos cinomolgos (*Macaca fascicularis*) (LEE et al., 2010) e saguis-de-tufo-branco (*Callithrix jacchus*) (BAKKER et al., 2013) tratados com medetomidina, e em micos-leão-da-cara-dourada (SELMÍ et al., 2004; CHAGAS et al., 2018), macacos-pregos (RAPOSO et al., 2015; FERRARO et al., 2017) e macacos cinomolgos (ROMAGNOLI et al., 2016) que receberam a dexmedetomidina como parte do protocolo anestésico.

Apesar de relatada na literatura, não foi observada a resposta pressórica bifásica provocada pelos agonistas alfa-2 adrenérgicos, caracterizada por um curto período de hipertensão seguido pelo decréscimo da pressão arterial (PYPENDOP; VERSTEGEN, 1998),

provavelmente porque a aferição da pressão arterial foi iniciada já com os macacos sob efeito do propofol, cerca de 30 minutos após a aplicação da MPA. O propofol pode provocar depressão do sistema cardiovascular, devido à redução do débito cardíaco e vasodilatação (PYPENDOP; VERSTEGEN, 1998). Além disso, a aplicação por via intramuscular dos fármacos pré-anestésicos pode ter inibido o aumento inicial da pressão arterial (KLEIN; KLIDE, 1989). Os valores mais baixos de pressão arterial e a hipotensão registrados nos dois grupos que receberam a dexmedetomidina podem ter sido resultantes da ação simpatolítica deste fármaco, associada à diminuição da FC e, conseqüentemente, do débito cardíaco (BAGATINI et al., 2002). Hipotensão também foi relatada após a administração de dexmedetomidina em micos-leão-da-cara-dourada (SELMÍ et al., 2004) e macacos-pregos (RAPOSO et al., 2015; FERRARO et al., 2017).

Os valores de $P_{ET}CO_2$ refletem aproximadamente a $PaCO_2$, sendo que aumentos no gradiente artério-alveolar de CO_2 [$P_{(a-et)}CO_2$] podem indicar alterações na relação ventilação/perfusão pulmonar, situações em que há alvéolos bem ventilados, porém, mal perfundidos (MIYAJI et al., 2004). No caso de redução da perfusão sanguínea pulmonar, como acontece na hipotensão sistêmica, o $P_{(a-et)}CO_2$ pode ultrapassar 5 mmHg, como observado no grupo GDM.

A indução com propofol na taxa de 2 mg/kg/min não promoveu apneia em nenhum animal, corroborando os dados previamente publicados na literatura, que correlacionam a aplicação lenta do fármaco com ausência de depressão respiratória (FOWLER et al., 2001; CAPRIGLIONE et al., 2013; BRANSON, 2013). Fowler et al. (2001) concluíram, baseados na monitoração contínua do padrão respiratório e da SpO_2 , que apneia e hipoventilação foram complicações infrequentes na anestesia total intravenosa com propofol em macacos Rhesus suplementados com oxigênio a 100%. A avaliação histológica destes animais não revelou evidências de hipóxia regional ou isquemia cerebral global, mesmo sem a instituição de ventilação mecânica.

Hipoventilação e acidose respiratória foram reportadas durante anestesia com propofol em macacos-da-noite (*Aotus infulatus*) (GALANTE et al., 2014), assim como hipoxemia decorrente da diminuição da f foi observada em macacos Rhesus após administração conjunta de medetomidina, fentanil e midazolam (VOTAVA et al., 2011). Apesar das médias de $PaCO_2$ não terem revelado hipercapnia, os macacos dos grupos que receberam midazolam apresentaram tendência à hipoventilação, com valores significativamente mais altos que os observados em GD, e acima de 50 mmHg em alguns momentos da anestesia. Sabe-se que o midazolam pode deprimir levemente a função

respiratória, podendo exercer este efeito mais acentuado quando combinado com outros agentes sedativos ou anestésicos (GERAK et al., 1998).

Esperava-se que os valores médios de PaO₂ fossem mais altos do que os registrados, pois apesar da suplementação de oxigênio ter sido realizada em todos os animais, um macaco de GDM apresentou PaO₂ de 141 mmHg. Apesar de não ter ocorrido hipoxemia, os macacos dos grupos GD e GM apresentaram relação PaO₂/FiO₂ < 300, sugerindo que mesmo com grande oferta de O₂, a instituição de ventilação controlada pode ser indicada nos pacientes anestesiados com infusão contínua de propofol (GALANTE et al., 2013; 2014).

Acidemia foi evidenciada nos três grupos desde os primeiros momentos da anestesia, acompanhada de queda progressiva nos valores de HCO₃ e BE, mas sem repercussão compensatória na PaCO₂, sugerindo acidose de origem metabólica. Sabe-se que a contenção física em primatas pode levar a alterações no equilíbrio ácido-base devido ao estresse e esforço físico excessivo. Galante et al. (2013; 2014) observaram acidemia com hiperlactatemia em macacos-da-noite e macacos-de-cheiro (*Saimiri sciureus*) anestesiados com propofol e pré-medicados com midazolam e meperidina, e atribuíram essas alterações ao estresse da contenção prolongada previamente à anestesia. Neste estudo, apesar da concentração de lactato não ter sido mensurada, a diminuição do HCO₃ e do BE pode ser interpretada como resposta ao aumento da quantidade de ânions não-mensuráveis, admitindo-se, portanto, que seja em decorrência do ácido lático proveniente da metabolização anaeróbia (HOBBS et al., 2010). A hipoperfusão tecidual periférica causada pela hipotensão também poderia explicar, em parte, a ocorrência de acidose metabólica, contudo, a diminuição da pressão arterial só foi registrada no grupo GDM a partir dos 30 minutos de anestesia.

A TR permaneceu mais elevada nos animais que receberam a dexmedetomidina de forma isolada na MPA. Esse fato pode ser em consequência do elevado grau de agitação e aumento do esforço físico durante a contenção física, gerando calor corporal (BUSH et al., 1977), já que os macacos deste grupo não obtiveram sedação adequada. Outra hipótese é decorrente da tendência da dexmedetomidina em provocar hipertermia, evidenciada em outras espécies e relatada em pacientes humanos (HARDING et al., 2013; KRÜGER et al., 2017). Apesar dos animais terem sido aquecidos continuamente durante todo o procedimento anestésico, a hipotermia, demonstrada especialmente nos macacos do grupo GDM ao final da anestesia, pode ser atribuída à redistribuição periférica do calor corporal pela vasodilatação induzida pelo propofol e seus efeitos sobre a termorregulação hipotalâmica (PYPENDOP; VERSTEGEN, 1998). Adicionalmente, a perda de calor pode ser mais acentuada em macacos

em função de sua alta relação entre superfície e massa corpóreas (OLBERG; SINCLAIR, 2014).

A recuperação da anestesia total intravenosa com propofol tende a ser mais suave e progressiva do que com anestesia geral inalatória ou dissociativa. Em macacos de cheiro e macacos da noite, Galante et al. (2013; 2014) observaram recuperação marcadamente mais agradável e rápida após a infusão contínua de propofol em comparação ao protocolo com agente dissociativo, o qual resultou em agitação, espasmos, hiper-reflexia e períodos superiores a 300 minutos para ambulação espontânea. Galante (2013) reportou a duração média de 93 minutos para a recuperação de macacos-pregos anestesiados com propofol durante 60 minutos.

Todos os tempos relacionados ao retorno anestésico foram significativamente menores nos macacos que receberam a dexmedetomidina na MPA, sendo que a ambulação espontânea foi mais precocemente restabelecida, em torno de 30 a 40 minutos, o que permitiu que eles pudessem ser reinseridos ao grupo sem risco para sua segurança. Protocolos envolvendo dexmedetomidina e cetamina promoveram recuperação anestésica rápida e de excelente qualidade em macacos-pregos (CHAGAS et al., 2018) e micos-leão-da-cara-dourada (FERRARO et al., 2017), sendo que 30% dos micos-leão-da-cara-dourada pré-tratados com midazolam demonstraram incoordenação motora e grau leve de excitação. Em nosso estudo, os macacos que receberam apenas midazolam apresentaram retorno muito mais prolongado à ambulação ($105,04 \pm 45,66$ minutos), o que pode sugerir uma maior necessidade de metabolização para o midazolam em relação à dexmedetomidina, especialmente em decorrência da maior dose do benzodiazepínico administrado na MPA.

CONCLUSÃO

A dexmedetomidina e o midazolam são eficazes e seguros como medicação pré-anestésica para anestesia total intravenosa com propofol, em macacos-pregos (*Sapajus libidinosus*). No entanto, não promovem efeito satisfatório quando utilizados de forma isolada, sendo necessárias doses mais elevadas. Quando usados em combinação, apresentam efeito sinérgico, o qual possibilita a redução de suas doses e do requerimento do anestésico geral e resulta em melhores qualidades de sedação e recuperação, porém, com maior potencial de desencadear efeitos indesejáveis, como hipotensão e hipotermia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AFONSO, J. E.; REIS, F. Dexmedetomidina: Papel Atual em Anestesia e Cuidados Intensivos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. v. 62, n. 1, 2012.
2. BAGATINI, A.; GOMES, C. R.; MASELLA, M.Z.; et al. Dexmedetomidina: Farmacologia e Uso Clínico. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. v 52, p. 606-617. 2002
3. BRANSON, K.R. Anestesia injetável e técnicas alternativas. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. *Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4a ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 305-304
4. BUSH, M.; CUSTER, R.; SMELLER, J.; et al. Physiologic Measures of Nonhuman Primates During Physical Restraint and Chemical Immobilization. *Journal of the american veterinary medical association*. 1977.
5. CAINES, D.; SINCLAIR, M.; VALVERDE, A. et al. Comparison of isoflurane and propofol for maintenance of anesthesia in dogs with intracranial disease undergoing magnetic resonance imaging. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. v. 41. p. 468–479. 2014.
6. CAPRIGLIONE, L.G.A.; SORESINI, G.C.G.; FUCHS, T.; et al. Avaliação eletrocardiográfica de macacos-prego (*Sapajus apella*) sob contenção química com midazolam e propofol. *Ciências Agrárias*, Londrina, v. 34, n. 6, suplemento 2, p. 3801-3810, 2013.
7. CAPUANO, S.V.; LERCHE, N.W.; VALVERDE, C.R. Cardiovascular, respiratory, thermoregulatory, sedative, and analgesic effects of intravenous administration of medetomidine in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Laboratory Animal Science*. v 49, n 5. 1999.
8. CHAGAS, J.A.B.; SANTOS, L.C.P.; SILVA FILHO, J.R.; et al. Anaesthetic and cardiorespiratory effects of ketamine plus dexmedetomidine for chemical restraint in black capuchin monkeys (*Sapajus nigritus*). *New Zealand Veterinary Journal*. v. 66, n. 2, p. 79–84. 2018.
9. FAHLMAN, A. Anaesthesia of wild carnivores and primates. Physiological effects and reversibility of medetomidine and dissociative anaesthetics. (2005). Tese de Licenciatura – Universidade sueca de ciências agrícolas. Uppsala, Suécia.
10. FANTONI, D.; GAROFALO, N. A. Fármacos analgésicos opioides. In: FANTONI, D. Tratamento da dos na clínica de pequenos animais. 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora LTDA, 2012. Cap 11, p 3590-4138.

11. FOWLER, K. A.; HUERKAMP, M. J.; PULLIUM, J. K.; et al. Anesthetic protocol: propofol use in Rhesus macaques (*Macaca mulatta*) during magnetic resonance imaging with stereotactic head frame application. *Brain Research Protocols*. v. 7, p. 87–93. 2001.
12. GALANTE, R. Anestesia intravenosa total em primatas: comparação da infusão contínua de propofol com bolus intravenosos de tiletamina e zolazepam e associação de propofol com opioides ou cetamina (2013). Dissertação - Universidade Federal do Paraná - Setor de Ciências Agrárias. Curitiba, 2013.
13. GALANTE, R.; MUNIZ, J.A.P.C; CASTRO, P.H.G. et al. Continuous infusion of propofol or intermittent bolus of tiletamine-zolazepam in feline night monkeys (*Aotus infulatus*). *Journal of Medical Primatology*. v. 1, p 1-9. 2013.
14. GALANTE, R.; MUNIZ, J. A. P. C.; CASTRO, P. H. G.; et al. Continuous infusion of propofol or intermittent bolus of tiletamine-zolazepam in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 41, n. 5, p. 506-515. 2014.
15. GAMBLE, K. C. Primates. In: CARPENTER, J. W. Exotic animal formulary. 5a ed. Missouri: Elsevier, 2018. p. 839-853
16. GERAQ, L.R.; BRANDT, M.R.; FRANCE, C.P. Studies on benzodiazepines and opioids administered alone and in combination in rhesus monkeys: ventilation and drug discrimination. *Psychopharmacology*. v. 137, p. 164-74. 1998.
17. GLOWASKI, M.M.; WETMORE, L.A. Propofol: application in veterinary sedation and anesthesia. *Clinical techniques in small animal practice*. v.14, p.1-9, 1999.
18. HARDING, A.; HEINE, A.; GERLACH, A. Dexmedetomidine induced hyperthermia. *Critical Care Medicine*. v 41, n 12. 2013.
19. HOBBS, T. R.; O'MALLEY, J. P.; KHOUANGSATHIENE, S. et al. Comparison of lactate, base excess, bicarbonate, and pH as predictors of mortality after severe trauma in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Comp Med* v. 60, p. 233-239. 2010.
20. KIMURA, T.; KOIKE, T.; MATSUNAGA, T.; et al Evaluation of a medetomidine-midazolam combination for immobilizing and sedating Japanese monkeys (*Macaca fuscata*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. v. 46, n. 4, p. 33-8. 2007.
21. KLEIN, L.V.; KLIDE, A.M. Central α_2 adrenergic and benzodiazepine agonists and their antagonists. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. v. 20, n. 2, p. 138-153. 1989.
22. KRÜGER, B.D.; KURMANN, J.; CORTI, N.; et al. Dexmedetomidine-Associated Hyperthermia: A Series of 9 Cases and a Review of the Literature. *Anesthesia & analgesia*. 2017.

23. MIYAJI, K.T.; BUSCATI, R.I.; RODRIGUEZ, A.J.A.; et al. Avaliação da correlação entre o dióxido de carbono expirado e o débito cardíaco em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. v. 54, n. 5, p. 625- – 633. , 2004.
24. MURPHY, K. L.; BAXTER, M. G.; FLECKNELL, P. A. Anesthesia and Analgesia in Nonhuman Primates. In: *Nonhuman Primates in Biomedical Research: Biology na Management*. 2ª ed. Elsevier, 2012. p. 403-433.
25. OLBERG, R.A.; SINCLAIR, M. Monkeys and Gibbons. In: WEST, G.; HEARD, D.; CAULKETT, N. *Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia*. 2a ed. Wiley, 2014. p. 561-572.
26. PYPENDOP, B.H.; VERSTEGEN, J.P. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose-titration study. *Veterinary Surgery*, v. 27, p. 612–622, 1998.
27. ROMAGNOLI, N.; BUONACUCINA, A.; LAMBERTINI, C.; et al. Constant-Rate Infusion of Dexmedetomidine to Manage Thiopental Anesthesia during Intracranial Surgery in Cynomolgus Macaques (*Macaca fascicularis*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. v. 55., p. 801-804. 2016.
28. SELMI, A. L.; MENDES, G. M.; BOERE, V.; et al. Assessment of dexmedetomidine/ketamine anesthesia in Golden-headed lion tamarine (*Leontopithecus crysomelas*). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v 31, p 138-145, 2004.
29. THERIAULT, B. R.; DAVID A.; REED, D. A.; et al. Reversible medetomidine/ketamine anesthesia in captive capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Journal of Medical Primatology*. v. 37, p. 74–81. 2008.
30. VILLELA, N.R.; NASCIMENTO J.R.P. Uso de Dexmedetomidina em Anestesiologia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. v, 53, p. 97 – 113. 2003.
31. VOTAVA, M.; HESS, L.; SCHREIBEROVA, J. et al. Short term pharmacological immobilization in macaque monkeys. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 38, p. 490–493, 2011.