

INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA PARAÍBA
CAMPUS SOUSA
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Maria Francicarla Nascimento Moura

AVALIAÇÃO DAS ASSOCIAÇÕES DE ACEPROMAZINA COM TRAMADOL OU
FENTANIL PELA VIA INTRAMUSCULAR EM COELHOS SUBMETIDOS A FLAP
CUTÂNEO

SOUSA, PB

2019

Maria Francicarla Nascimento Moura

AVALIAÇÃO DAS ASSOCIAÇÕES DE ACEPROMAZINA COM TRAMADOL OU
FENTANIL PELA VIA INTRAMUSCULAR EM COELHOS SUBMETIDOS A FLAP
CUTÂNEO

Trabalho de conclusão de curso apresentado,
como parte das exigências para conclusão de
graduação de Bacharelado em Medicina
Veterinária do Instituto Federal da Paraíba,
Campus Sousa.

Orientador (a): Prof^a Dr^a Ana Lucélia de Araújo

SOUSA, PB

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Edgryce Bezerra dos Santos – Bibliotecária CRB 15/586

M929a Moura, Maria Francicarla Nascimento.

Avaliação das associações de acepromazina com tramadol ou fentanil pela via intramuscular em submetidos a flap cutâneo. / Maria Francicarla Nascimento Moura. – Sousa : A Autora, 2019.

50 p.

Orientadora: Dra. Ana Lucélia de Araújo.

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso Superior de bacharelado em Medicina Veterinária do IFPB – Sousa.

– Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba.

IFPB Sousa / BC

CDU - 615

Maria Francicarla Nascimento Moura

AVALIAÇÃO DAS ASSOCIAÇÕES DE ACEPROMAZINA COM TRAMADOL OU
FENTANIL PELA VIA INTRAMUSCULAR EM COELHOS SUBMETIDOS A FLAP
CUTÂNEO

Trabalho de Conclusão de Curso defendido e aprovado em 09/02/19 pela Comissão
Examinadora:

Orientador(a):

Prof^ª Dra^a Ana Lucélia de Araújo
IFPB – Campus Sousa
Curso de Medicina Veterinária

Avaliadores (a):

Prof^ª Dra^a Vanessa Lira de Santana
IFPB – Campus Sousa
Curso de Medicina Veterinária

Prof^ª Dra^a Inez Liberato Evangelista
IFPB – Campus Sousa
Curso de Medicina Veterinária

SOUSA- PB

2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus
por ser essencial na minha vida,
e a minha família pelo incentivo
e apoio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me dado o dom da vida, saúde e força de vontade para lutar por um futuro melhor, esse buscado através do estudo. Obrigada senhor por me permitir realizar esse sonho.

Á minha família, minha base de amor, por estarem sempre ao meu lado, me apoiando em todas as decisões da minha vida. Sem vocês, esse sonho não seria possível.

A todos os professores que tive durante minha vida acadêmica por contribuírem não apenas para minha vida profissional, mas também para minha vida pessoal. Agradeço em especial a Professora Ana Lucélia, por ter aceitado ser minha orientadora e por todos os conhecimentos que me foram passados, agradeço pela amizade, por me deixar fazer parte da sua vida, muitas vezes sendo a minha família aqui em Sousa-PB, por ser exemplo de profissional, e sempre acreditar nos meus planos, sonhos e metas.

Á turma de medicina veterinária 2014. 1 do IFPB campus Sousa, cada um de vocês tem um lugar especial em meu coração, levarei boas lembranças e uma enorme saudade.

A todos os meus amigos, o apoio de vocês foi fundamental, obrigada por cada palavra de incentivo e conforto e por entenderem sempre a minha ausência.

Aos estagiários da Anestesiologia, pela parceria na realização dos projetos, e pelos momentos de aprendizados e descontração.

Agradeço a Jessica e Gil, por serem amigos, e não compartilharem comigo apenas a moradia, e sim a vida, sendo família, apoio nas horas difíceis. Torcendo sempre para que tudo desse certo, pela paciência e carinho.

Agradeço a Francisco Alípio (Segundo), por ter se disponibilizado a fazer a estatística do projeto, contribuindo assim diretamente para a elaboração desse trabalho.

Á Darla Whaianny, pela parceria durante a execução dos experimentos, por ter cedido os animais, e pelos momentos de descontração e aprendizado.

Aos animais, não só os que participaram deste projeto, mas todos aqueles que tive o prazer de conviver, atender, cuidar, cirurgiar, anestésiar e adquirir conhecimento através deles.

Ao IFPB Campus- Sousa pela oportunidade de fazer parte dessa família, levarei com muita honra o nome dessa instituição.

RESUMO: Os coelhos são bastante utilizados como cobais na medicina humana e veterinária por serem animais dóceis e de fácil manejo. Além disso, vem crescendo o índice de domesticação, o que torna importante o conhecimento de protocolos anestésicos seguros, para garantir o bem estar animal. Apesar da existência de diversos estudos farmacológicos, ainda são escassas as informações a respeito de neuroleptoanalgesia na espécie. Objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos tranquilizantes e analgésicos produzidos pela acepromazina associada ao fentanil ou tramadol pela via intramuscular em coelhos submetidos a flap cutâneo. Foram utilizados 10 animais, divididos em dois grupos iguais. Os coelhos do grupo acepromazina-tramadol (GAT), foram medicados da seguinte forma: acepromazina 0,2 mg/kg e tramadol 2mg/kg, pela via intramuscular; enquanto os animais do grupo acepromazina-fentanil (GAF) receberam a mesma dose de acepromazina, associada ao fentanil na dose de 0,005 mg/kg, também pela via intramuscular. Para atestar a qualidade das associações farmacológicas foram mensurados: o período de ataxia, intensidade de dor, tranquilização, período hábil analgésico, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio e temperatura. Os protocolos utilizados promoveram tranquilização com analgesia, e também demonstraram analgesia pós operatória, não necessitando de resgate analgésico. Não houveram alterações significativas em relação a frequência cardíaca, respiratória, saturação de oxigênio e temperatura entre os grupos. Foi evidente que os protocolos de neuroleptoanalgesia empregados, apresentaram resultados satisfatórios, denotando associações seguras em pacientes hígidos, possibilitando intervenções pouco invasivas como a realização do flap cutâneo.

Palavras-chave: Leoporino. Fenotiazínicos. Neuroleptoanalgesia. Opioides.

ABSTRACT: Rabbits are widely used as cobalts in human and veterinary medicine because they are docile and easy to handle animals. Despite the existence of several pharmacological studies, the information about neuroleptoanalgesia in the species is still scarce. The objective of this work was to evaluate the tranquilizing and analgesic effects produced by acepromazine associated with fentanyl or tramadol by the intramuscular route in rabbits submitted to cutaneous flap. Ten animals were used, divided into two equal groups. The acepromazine-tramadol (GAT) rabbits were treated as follows: acepromazine 0.2 mg / kg and tramadol 2 mg / kg, intramuscularly; while acepromazine-fentanyl (GAF) animals received the same dose of acepromazine, associated with fentanyl at 0.005 mg / kg, also intramuscular. To assess the quality of pharmacological associations were measured: the period of ataxia, pain intensity, tranquilization, analgesic skill, heart rate, respiratory rate, body temperature. The protocols used promoted tranquilization with analgesia, and also demonstrated postoperative analgesia, requiring no analgesic rescue. There were no significant changes in heart rate, respiratory rate, oxygen saturation and temperature, characterizing as a safe protocol in healthy patients. It was evident that the NLA protocols employed presented satisfactory results, allowing for non-invasive interventions such as flap cutaneous as well as invasive interventions, when in associations with local anesthetics, gerous and dissociative.

Key words: Leoporine. Phenothiazines. Neuroleptoanalgesia. Opioids.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Coelho pós a administração da neuroleptoanalgesia.	21
Figura 2- Coelhos no pós cirúrgico imediato.	23
Figura 3- Classificação quanto ao aplanamento das bochechas (A) e ao aperto orbital (B). ...	24
Figura 4 - Classificação quanto a forma do nariz (C), posição das orelhas (D) e dos bigodes (E)	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Valores médios (X) e desvios padrão (s) de Período de latência aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.	<u>27</u>
Tabela 2- Valores médios (X) e desvios padrão (s) de Período hábil da sedação aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.	<u>28</u>
Tabela 3- Valores médios (X) e desvios padrão (s) da Frequência cardíaca (FC) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.	<u>32</u>
Tabela 4- Valores médios (X) e desvios padrão (s) da Frequência respiratória (FR) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.	<u>33</u>
Tabela 5- Valores médios (X) e desvios padrão (s) da Saturação de oxigênio (SPO2) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.	
Tabela 6- Valores médios (X) e desvios padrão (s) da Temperatura corporal (TC) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.	<u>36</u>
Tabela 7- Valores médios(x) e desvio padrão (s) da Ataxia aferidos em diferentes diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.....	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Valores médios (X) e desvios padrão (s) de Período de latência aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.	<u>27</u>
Gráfico 2- Valores médios (X) e desvios padrão (s) de Período hábil da sedação aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.	<u>29</u>
Gráfico 3- Valores médios (X) e desvios padrão (s) de Frequência cardíaca da sedação aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.	<u>32</u>
Gráfico 4- Valores médios (X) e desvios padrão (s) da frequência respiratória (FR) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.	<u>34</u>
Gráfico 5- Valores médios (X) e desvios padrão (s) da Saturação de oxigênio (SPO2) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.	<u>35</u>
Gráfico 6- Valores médios (X) e desvios padrão (s) da Temperatura corporal (TC) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.	<u>37</u>
Gráfico 7- Valores médios (X) e desvios padrão (s) da Ataxia aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.	<u>38</u>

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs	Anti-inflamatórios Não Esteroidais
Bpm	Batimentos Por Minuto
COX-1	Cicloxigenase-1
COX-2	Cicloxigenase-2
FAUs	Unidades de Ação Facial
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
GAF	Grupo Acepromazina e Fentanil
GAT	Grupo Acepromazina e Tramadol
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
Kg	Kilograma
Mg	Miligrama
Min	Minutos
MPA	Medicação Pré-Anestésica
Mpm	Movimentos Por Minuto
NLA	Neuroleptoanalgesia
SC	Subcutânea
SNC	Sistema Nervoso Central
SPO2	Saturação de Oxigênio
TC	Temperatura Corporal
VO	Via Oral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Neuroleptoanalgesia	14
2.2 Acepromazina	14
2.3 Opioides	15
2.3.1 Tramadol	16
2.3.2 Fentanil	17
2.4 Anestésicos locais	18
2.4.1 Lidocaína	18
2.5 Analgesia preemptiva	18
2.5. Avaliação de dor em coelhos	19
3. MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1. Localização	20
3.2. Animais	20
3.3 Grupos experimentais	21
3.4. Avaliação dos parâmetros	22
4.1 Analgesia trans anestésica	29
4.2 Escala de dor	30
4.3 Frequência cardíaca	31
4.4. Frequência respiratória	33
4.5 Saturação de oxigênio	34
4.6 Temperatura	36
4.7 Ataxia	37
5. CONCLUSÃO	39
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
7. APÊNDICE	44

1. INTRODUÇÃO

Os coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) são bastante utilizados como cobaias em pesquisas na medicina veterinária e humana, por serem considerados animais dóceis, de fácil manejo e baixo custo. Entretanto, a manipulação inapropriada, contenções mecânicas ou químicas errôneas promovem estresse, resultando em aumento nos níveis de catecolaminas na corrente sanguínea, e risco ao manipulador em sofrer arranhões ou até mordeduras (ANDRADE et al., 2006). Assim, o ato de conhecer protocolos específicos de contenção, sedação e anestesia possibilitam abordagens estratégicas de imobilização para ocorrências clínicas e clínico cirúrgicas, as quais permitem intervenções seguras.

A domesticação de coelhos os enquadram atualmente como mais uma espécie dentre os pets, o que promove aumento na casuística da clínica médica e cirúrgica de pequenos animais, antes não observada com tanta frequência. Tal fato, também traz a preocupação e anseio em se ter cada vez mais conhecimento sobre a espécie. Além de evitar também déficit no bem estar do animal hígido ou enfermo.

As pesquisas realizadas com cobaias na anestesiologia veterinária são relevantes para experimentos com protocolos anestésicos e analgésicos, e isso muitas vezes oportuniza o uso destes fármacos em outras espécies. Na literatura já são descritos diversos protocolos anestésicos em coelhos, como o uso da associação de xilazina, associada a medetomidina ou dexmedetomidina na anestesia dissociativa (LIMA et al., 2014), acepromazina com tiletamina e zolazepam (AZEVEDO et al., 2013) acepromazina associada a cetamina e xilazina em procedimentos torácicos (KALLAS et al., 2001), e acepromazina com tramadol associado a cetamina e xilazina na obtenção de medula óssea (SOUSA et al., 2016). Porém não foram encontrados trabalhos descrevendo os efeitos das associações de neuroleptoanalgesia (NLA) na espécie.

A NLA é uma modalidade farmacológica que consiste em associações de fármacos que promovem sedação com analgesia. Esta técnica proporciona contenção dos animais podendo permitir a imobilização total ou parcial (depende do fármaco e doses utilizadas) com analgesia, e quando associada com a anestesia local, possibilita a realização de cirurgias de curta duração. Essa modalidade permite a associação de benzodiazepínicos, fenotiazínicos, butirofenonas ou alfa-2 agonistas adrenérgicos associados aos opioides, promovendo ação sinérgica entre as substâncias (MASSONE, 2011).

Considerando o uso da espécie leoporina como cobaia, o crescente índice de domesticação e ainda a escassez de trabalhos com associações de fenotiazínicos com opioides,

este estudo tem por objetivo avaliar os efeitos tranquilizantes e analgésicos produzidos pela acepromazina associada ao fentanil ou tramadol pela via intramuscular em coelhos submetidos a flap cutâneo, visando analgesia com tranquilização satisfatória, segurança nos protocolos com mínimos efeitos hemodinâmicos, redução de custos e promoção do bem estar animal.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Neuroleptoanalgesia

A NLA é caracterizada pela associação de fármacos opioides (analgésicos) com neuroleptos (tranquilizantes). Essas drogas bloqueiam seletivamente mecanismos celulares, autonômicos e endócrinos, que geralmente são ativados pelo estresse. Tem ação nas áreas subcorticais do cérebro produzindo sedação e o bloqueio da dor, ao mesmo tempo que deixa as funções corticais e cardiovasculares normais (MASSONE, 2011).

A técnica de NLA apresenta sonolência sem perda do estado de consciência, com desligamento psicológico da ambiência que cerca o indivíduo, supressão de alguns reflexos, analgesia intensa, e relaxamento muscular, diferenciando da anestesia geral por não apresentar narcose. E ainda pode ser classificada de acordo com a predominância de ação, quando o predomínio for ação analgésica tem-se NLA do tipo I, e quando predominar a ação tranquilizante chama-se NLA do tipo II (MASSONE, 2011).

Essas combinações de fármacos são comumente utilizadas na medicação pré anestésica (MPA) de pequenos animais, com o intuito de facilitar a manipulação e controlar a dor em todos os tempos operatórios. Além disso, possibilita melhor sedação pela sinergia dos fármacos utilizados, propiciando o uso de doses menores, sem influenciar nos efeitos adversos (MONTEIRO et al., 2009).

2.2 Acepromazina

A acepromazina é o agente tranquilizante da classe dos fenotiazínicos mais empregados na Medicina Veterinária. Os fármacos deste grupo são utilizados para promover tranquilização em contenções químicas, assim como em protocolos pré anestésicos. Os sinais clínicos de tranquilização são: ptose palpebral, ligeira protusão da membrana nictante, prolapso peniano e abaixamento da cabeça (FANTONI & CORTOPASSI, 2009).

A acepromazina também possui efeitos antieméticos, antihistamínicos, antiarrítmicos, antiespasmódico e adrenolíticos. Este fármaco não causa analgesia, no entanto pode ser usado em associações com opioides, produzindo NLA (RANKIN, 2015).

O mecanismo de ação se caracteriza por promover bloqueio dos receptores dopaminérgicos centrais e periféricos, particularmente no D2 resultando na diminuição a respostas aos estímulos externos (STEAGALL, 2018). Assim como, atuam no bloqueio de receptores α_1 -adrenérgico periférico, histamínicos e muscarínicos. Seletivamente age no sistema nervoso central (SNC) nos núcleos talâmicos, hipotálamo, e na formação reticular lateral ao bulbo (proporcionando a ação antiemética) (FANTONNI & CORTOPASSI, 2009).

Alterações hemodinâmicas podem ocorrer com o emprego de fenotiazínicos. Os principais efeitos adversos são caracterizados pela diminuição da resistência vascular sistêmica e a hipotensão arterial, pela vasodilatação proveniente do bloqueio com os receptores α_1 -adrenérgicos, resultando em taquicardia reflexa, porém este efeito é dose-dependente. Além disso, pode também causar hipotermia, depressão respiratória leve e diminuição da agregação plaquetária pela concentração esplênica, e isso causa redução de 20 a 30% do volume globular causando uma falsa anemia transitória, no entanto em animais hígdos não é preocupante, já nos animais com distúrbios hemodinâmicos torna-se seu uso cauteloso (FANTONI & CORTOPASSI, 2009).

A acepromazina é metabolizado pelo fígado, pulmões e encéfalo, e excretado pela urina e fezes, não possui antagonista, e é permitido ser administrado por via subcutânea (SC), intramuscular (IM) ou intravenoso (IV). As doses preconizadas para cães e gatos são de 0,02-0,2 mg/kg SC, IM ou IV (BEDNARSKI, 2015). Pode apresentar efeitos em período de 4 a 8 horas da administração, com o período de latência de 5 a 10 min pela via IM (FANTONI & CORTOPASSI, 2009).

Na espécie leoporina este fármaco é utilizado como MPA no intuito de facilitar a manipulação, como também potencializar os anestésico gerais. Há relatos de administração de doses de 0,1 mg/kg IM (CAPRIGLIONE et al., 2009), IV (AZEVEDO et al., 2013) e de 0,05 mg/kg IM (SOUZA et al., 2016).

2.3 Opioides

São fármacos analgésicos bastante utilizados para o controle da dor na medicina veterinária e humana. Estes produzem efeitos farmacológicos benéficos, dentre eles analgesia e sedação, sem perda da propriocepção e consciência, a depender da dose utilizada (WAGNER, 2009). Estes efeitos estão relacionados com a habilidade de combinar e ativar os receptores opioides centrais e periféricos. Além disso, os efeitos farmacológicos podem ser determinados pela estrutura química, propriedades físico-químicas e a prevalência dos receptores opioides aliada a sua localização (FANTONI & CORTOPASSI, 2009).

Os opioides podem ser administrados por diversas vias, interagindo com receptores específicos mu (μ), delta (δ), sigma (σ) e kappa (κ), estando estes relacionados com a ação de neurotransmissores e neuropeptídeos responsáveis pela modulação da ação das células nervosas através do influxo de íons cálcio e efluxo de íons potássio, diante da inibição da enzima adenilciclase (LAMONT & MATHEWS, 2013). Os receptores estão distribuídos nos sítios supraespinhais, espinhais e periféricos, quando há ativação dos receptores μ ocorrerá ações de analgesia, sedação, euforia, depressão respiratória e dependência, sinais relacionados a analgesia central e periférica e disforia estão ligados a receptores κ , e atividades psicômiméticas, analgesia espinhal, alucinação, estímulo vasomotor e respiratório relacionam-se a ação dos receptores δ (STEAGALL & LUNA, 2012).

Esses fármacos podem promover diferentes graus de analgesia a depender da dose e da substância utilizada. Nos receptores, os opiodes impedem a transmissão dos impulsos nociceptivos aferentes para o SNC, através de receptores pré e pós sinápticos presentes no nervo sensorial aferente primário e na medula espinhal. Além do mais, são relatados efeitos adversos desses fármacos como constipação, vômito, depressão respiratória, bradicardia e retenção urinária, justificado pelos receptores opioides presentes em todo o organismo. Em contrapartida há possibilidade de reversão desses efeitos com o administração da naloxona, antagonista dos receptores opioides (WAGNER, 2009). O tramadol, fentanil, morfina, meperidina e metadona são os principais fármacos opioides utilizados para o controle da dor.

2.3.1 Tramadol

O tramadol é um analgésico de ação central, análogo sintético da codeína e agonista fraco do receptor mu (μ). É indicado para a terapia de dores agudas a crônicas de intensidade moderada como em casos de fibromialgia, osteoartrite, dor neuropática e perioperatoria. Além da sua ligação com os receptores opioides, atuam na receptação neuronal de noradrenalina e serotonina bloqueando os impulsos nociceptivos a nível espinhal (FANTONI & CORTOPASSI, 2009).

É uma substância de ação mista, provida por uma mistura racêmica de enantiômeros. O (-) enantiômero inibe a captação de norepinefrina e estimula os agonistas adrenérgicos, e o (+) enantiômero se liga ao receptor μ e inibe a captação de serotonina (GUSTSTEIN & AKIL, 2010).

O tramadol é desprovido de efeitos como a depressão respiratória ou cardiovasculares, dependência e constipação (ALEIXO & TUDURY, 2005), porém pode apresentar náuseas e vômitos. A dose recomendada é de 2 a 4 mg/kg para administrações IM ou IV. Na ocorrência

de efeitos adversos, estes não podem ser totalmente revertido pela naloxona, porém podem ser reduzidos pelos bloqueadores α_2 (KUKANICH & WIESE, 2017).

Em animais e humanos, o tramadol é metabolizado no fígado em o-desmetil-tramadol, este derivado é farmacologicamente ativo com afinidade por receptores μ superior a molécula primária (RAFFA et al., 1992). É excretado pelos rins e pela bile, possui latência de 30 a 40 min IM, devido a necessidade de metabolização para promoção da atividade analgésica, o período hábil analgésico dura cerca de 4 a 6 horas (KIRCHHEINER et al., 2008).

O tramadol é bastante utilizado como protocolo de MPA em procedimentos de cães e gatos. Na espécie leoporina é semelhante, Baungarten et al. (2007) cita em seu trabalho o uso do tramadol na dose de 1 mg/kg SC como protocolo analgésico em coelhos submetidos a blefaroplastia por meio da cartilagem auricular alógena. Lacreata Junior et al. (2010) também utilizaram em seu experimento com modelo experimental de falha óssea por meio de ostectomia do rádio em coelhos, o tramadol para analgesia na MPA, na dose de 1 mg/kg por via IM, entretanto não relataram os efeitos analgésicos do fármaco.

2.3.2 Fentanil

O fentanil é um agonista opoide sintético com alta afinidade nos receptores μ (μ). É caracterizado por curta latência de 3 min e curta duração analgésica de aproximadamente 30 min a 2 horas de acordo com a dose e via administrada, IV e SC respectivamente. Podendo ser explicada pela sua alta lipossolubilidade. Possui potente ação analgésica e hipnótica, considerado 100 vezes mais potente que a morfina (FANTONI & CORTOPASSI, 2009).

É um fármaco que possui boa margem de segurança, promovendo profunda sedação, com mínimos efeitos no sistema cardiovascular. Entretanto causa alguns efeitos adversos, dentre eles depressão do sistema respiratório, bradicardia em casos de administrações rápidas, além de náuseas e vômitos, porém menos que aqueles produzidos pela morfina. Estes efeitos podem ser revertidos pelo antagonista, a naloxona (SPINOSA et al., 2011).

O fentanil é utilizada com frequência na rotina de cães e gatos, tanto na clínica como também em MPA, podendo ser associada a fármacos tranquilizantes e miorrelaxantes provendo NLA. As doses recomendadas para cães e gatos variam entre 0,005 mg/kg a 0,0010mg/kg (KUKANICH & WIESE, 2017).

Segundo Cardoso et al. (2008) a associação de fentanil na dose de 0,02 mg/kg e droperidol de 2mg/kg em cutias, não foi suficiente para produzir sedação nos animais a ponto de não permitir a realização da anestesia epidural com tranquilidade. Na espécie leoporia Schossler et al. (1989) utilizou fentanil e droperidol na dose de 1,275 mg/kg associado a

tiletamina e zolazepam pela via IM, e relata que produziu anestesia cirúrgica com analgesia satisfatória. Costa et al. (2009) citam em seu estudo o uso do fentanil na dose de 0,005mg/kg associada a cetamina e dizepam pela via IM de coelhos como modelo cirúrgico.

2.4 Anestésicos locais

São classificados em aminoésteres e aminoamida, e sua administração possui diversos benefícios, dentre eles a realização de procedimentos com o paciente consciente, e a redução do consumo de anestésicos gerais. Possui também como vantagem maior estabilidade cardiorrespiratória, por meio do efeito antiarrítmico. Os anestésicos locais agem bloqueando reversivelmente os canais de sódio, impedindo a despolarização e a propagação dos impulsos elétricos, levando ao bloqueio motor e sensorial (GARCIA, 2015).

2.4.1 Lidocaína

É o anestésico local mais utilizado na anestesia de pequenos animais, do tipo aminoamida, possui ação rápida e intensa, com alta lipossolubilidade e duração de ação moderada variando entre 40 a 60 min podendo chegar a 120 min quando este é associado a vasoconstrictores (GRIMM et al., 2017).

A lidocaína é recomendada em casos de bloqueios infiltrativos, nervoso periférico, epidural, intratecal, anestesia regional intravenosa, como analgésico adjuvante e terapia para arritmias (GÁRCIA, 2015). A dose para aplicações infiltrativas pode variar entre 6 a 10 mg/kg em cães, e em gatos por apresentar-se mais sensível não pode ultrapassar 6 mg/kg (FANTONNI & CORTOPASSI, 2009)

A interrupção da transmissão neural por aplicação de um anestésico local após a infiltração local é mais eficiente para diminuir ou inibir os impulsos nociceptivos, reduzindo a necessidade de anestésicos gerais e opioides. Além disso, quando utilizado um agente de longa ação, prolonga a analgesia pós operatória (SHARDA & TRANQUILLI, 2007).

2.5 Analgesia preemptiva

A analgesia preemptiva é um tratamento antinocepcivo que impede o desenvolvimento da sensibilização central e periférica causadas por lesões incisivas e inflamatórias (ALVES al., 2011). Esta é realizada antes do procedimento cirúrgico com o objetivo de diminuir ou prevenir a reação dolorosa, minimiza o consumo de fármacos analgésicos no pós operatório, e ainda a memória de dor (KATZ et al., 2011). Outra vantagem é a diminuição da dose de fármacos a

serem administrados na indução e manutenção anestésica, além do mais minimiza o grau de depressão cardiorrespiratória induzida pelos anestésicos (BRONDANI et al., 2003).

Diversos fármacos são utilizados para promover a analgesia preemptiva dentre eles estão os opioides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), anestésicos locais e os agonistas alfa2 adrenergicos (ROBERTSON, 2008). Os AINEs promovem ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética, tratando dores leves a moderadas. Os fármacos pertencentes a esta classe atuam inibindo as enzimas cicloxigenases (COX-1 e COX-2) e lipoxigenases. A inibição da COX-2 tem benefício analgésicos, antipirético e anti-inflamatório, enquanto a ação da COX-1 está relacionada com a produção de prostaglandinas ligadas a reações renais, gastrointestinais e vasculares, que quando inibidas agem maleficamente ao organismo, acarretando em gastrites, hemorragias e falhas renais. Com isso os fármacos que possuem maior especificidade para a COX-2 são os mais aconselhados (SPINOSA et al., 2011).

O meloxicam é um AINE bastante utilizado em analgesias preemptivas na Medicina Veterinária. Possui afinidade com o COX-2, e tem ação anti-inflamatória, antipirética e analgésica. Pode ser administrado por via SC, IM e IV. A meia vida pode variar de três a 36 horas dependendo da espécie animal, com baixa toxicidade renal e gastrointestinal, com ação analgésica em torno de 20 horas (FANTONI & CORTOPASSI, 2009). Carrol et al., 2005 afirmaram que o meloxicam pela via SC em felinos teve duração de 24 horas. A dose recomendada para cães e gatos é de 0,1 a 0,2 mg/kg SC ou via oral (VO) (FANTONI & CORTOPASSI, 2009). Para coelhos, Viana (2014) preconiza dose de 0,2 a 0,3 mg/kg SC, IM, VO a cada 24 horas.

2.5. Avaliação de dor em coelhos

A dor é de acordo com a associação internacional para o estudo da dor (IASP) conceituada como ‘’ uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ao dano tecidual real ou potencial ‘’ (SILVA & RIBEIRO FILHO, 2011). Em humanos a dor é facilmente identificada quando comparada aos animais, em que cada espécie pode se comportar de uma maneira diferente. Os coelhos quando apresentam sensações dolorosas podem demonstrar expressões faciais atípicas, movimentos limitados, diminuição no consumo de alimento e água (RIVERA, 2006).

As sensações dolorosas podem levar a alterações fisiológicas comprometendo o bem estar animal e até mesmo a recuperação do paciente como imunossupressão e retardo na cicatrização das feridas. Para o controle da dor são recomendados a administração de opioides e anti-inflamatórios não esteroidais. Estes devem ser administrados antes, durante ou após

procedimentos que geram dor, ou mesmo após uma avaliação que se verifique a dor (RIVERA, 2006).

A identificação da dor nos animais é um desafio para o médico veterinário. A avaliação da dor é complexa, diferente do que acontece nos humanos, que ao passar por qualquer sensação dolorosa são relatadas pelo paciente e feita a terapia; nos animais se não for identificada pelo tutor ou pelo veterinário a dor não é tratada (SPINOSA et al., 2011).

Para a identificação da dor em pequenos animais, estão sendo produzidas escalas através de métodos subjetivos. Para a avaliação na espécie leoporina, Keating et al.(2012) desenvolveu a Escala de Grimace de Coelho (RbtGS). Esta é determinada através do somatório de cinco unidades de ação facial (FAUs) descritas como aperto orbital, aplanamento das bochechas, forma do nariz, posição do bigode e posição da orelha. Entretanto, esta escala ainda não está validada, e devido a isso não pode ser utilizada como única ferramenta na identificação da dor.

Para avaliação de dor estão sendo produzidas escalas através de métodos subjetivos para a identificação em pequenos animais. Para a espécie leoporina Keating et al.(2012) desenvolveu a Escala de Grimace de Coelho (RbtGS), porém ainda não está validada, e por isso não pode ser utilizada como única ferramenta na identificação da dor.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Localização

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IFPB de nº 23000.000906.2017-36. O experimento e avaliações foram realizados no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba (IFPB), Campus Sousa – Unidade São Gonçalo.

3.2. Animais

Foram utilizados 10 coelhos adultos, mestiços, seis machos e quatro fêmeas, com peso médio de 2 Kg \pm 0,46. Os animais foram submetidos a exame clínico e hematológico a fim de constatar sua higidez, bem como foram vermifugados com ivermectina (Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A, Goiás, Brasil®) na dose de 0,4 mg/kg (SC). Os animais ficaram alocados em quatro gaiolas suspensas, sendo duas gaiolas com três machos em cada e duas gaiolas com duas fêmeas em cada. Os coelhos ficaram confinados recebendo água à vontade, ração comercial específica para a espécie, capim braquiária, frutas (acerola, banana, caju) e legumes (cenoura). Todos os animais passaram por período de adaptação de 15 dias.

3.3 Grupos experimentais

Foram utilizados 10 animais e estes divididos aleatoriamente em dois grupos experimentais contendo cada um com cinco coelhos. Todos os animais foram submetidos a jejum alimentar de seis horas, antes de receberem como protocolo a NLA. Os grupos foram previamente designados como: acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF). O grupo GAT recebeu acepromazina 0,2% (Vetnil LTDA®, São Paulo, Brasil) na dose de 0,2 mg/kg associada ao tramadol 5% (Brainfarma, Goiás, Brasil) na dose de 2 mg/kg, e o GAF acepromazina na mesma dose associada a fentanil 0,05% (Citrato de Fentanila, Hipolabor Farmacêutica Ltda, Belo Horizonte – MG, Brasil) na dose de 0,005 mg/kg, ambos os fármacos foram administrados pela via IM (Figura 1).



Figura 1- Coelho pós a administração da neuroleptoanalgesia.
Fonte: IFPB

Foi realizado anestesia local infiltrativa com lidocaína a 1% (Novafarma LTDA®, Goiás, Brasil), 1,5 ml/sítio de incisão, e previamente 15 minutos antes do bloqueio local, a área foi dessensibilizada com pomada de lidocaína à 2,5% e prilocaína 2,5% (EMLA Creme®, AstraZaneca, Brasil), com finalidade de minimizar a percepção no local do bloqueio. Os coelhos receberam analgesia preemptiva, com o meloxicam 0,2% (Eurofarma Laboratorios S.A., São Paulo, Brasil) por via SC na dose de 0,2 mg/kg, e antibioticoterapia profilática por

via (IV) com enrofloxacin 10% (Biofarm Química e Farmacêutica LTDA, São Paulo, Brasil) na dose de 5 mg/kg, administrados 30 min antes do procedimento.

Todos os animais foram submetidos ao procedimento de flap cutâneo com duração em média de 5 ± 2 min, sendo retirados dois fragmentos de pele com $1,5 \text{ cm}^2$ de extensão e em média 5 cm de distância entre si, longitudinalmente da região torácica dorsal.

3.4. Avaliação dos parâmetros

Para as avaliações das associações foram mensurados os parâmetros fisiológicos: a frequência cardíaca (FC) em batimentos por min através de estetoscópio (bpm), frequência respiratória (FR) por meio dos movimentos toracoabdominais por min (mpm), temperatura corporal (TC), por via retal, em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$) utilizando termômetro clínico digital, e saturação de oxigênio (SPO2) através de monitor multiparamétrico (Monitor Multiparamétrico com Capnografia, Brasmed, Brasil), através do sensor acoplado no dígito dos membros torácicos dos animais. Estes foram aferidos previamente a administração da NLA (T0), 10 minutos após, e a cada 10 minutos (T10, T20, T30, T40) durante 40 min, e após 12 horas do término do procedimento (Tp12).

Quanto a avaliação da qualidade das associações farmacológicas foram registrados: período de latência (tempo decorrido entre o final da administração até o animal apresentar abolição dos reflexos de retirada e ausência de propriocepção); a intensidade de dor (avaliada pelo estímulo de reflexo de dor superficial e profunda); período hábil (compreendido desde final da latência até retorno dos reflexos de retirada e propriocepção). Estas foram aferidas previamente ao início do procedimento, e a cada 10 minutos até completa recuperação, e com 12 h de pós operatório (Tp12).

A tranquilização foi analisada através dos testes de reflexo de retirada e propriocepção, estes avaliados após 20 min (T20) da administração da NLA, e a cada 10 min até que os animais respondesse aos testes.

A avaliação da ataxia foi realizada após o término do procedimento cirúrgico, a qual classificada como ataxia 0, quando o animal não apresentou incoordenação alguma, 1 quando a incoordenação foi leve conseguindo deambular, 2 quando a incoordenação foi moderada, conseguindo deambular mais com risco de decúbito, e 3 quando a incoordenação foi severa, não conseguindo deambular, até completa recuperação (Figura 2).



Figura 2- Coelhos no pós cirúrgico imediato.
Fonte: IFPB

A analgesia foi avaliada no trans anestésico e no pós cirúrgico. No trans anestésico avaliou-se a ausência dos reflexos de dor superficial e profunda, este por meio da preensão de uma pinça hemostática do tipo Crile reta na falange média de um dos membros torácicos, e pelo pinçamento da prega interdigital, ambos fechando a pinça até a primeira cremalheira. Estas avaliações iniciaram-se após 20 min (T20) da administração da NLA, e a cada 10 min, até que houvesse respostas aos testes.

A determinação de dor pós operatória foi analisada pela a Escala de Grimace de Coelho (RbtGS) (FIGURA 3 e 4), através da interpretação das unidades de ação facial (FAUs); aperto orbital, aplanamento das bochechas; forma do nariz; posição do bigode e posição da orelha, as quais podem ser classificadas como “ Não presente (0)”, “Moderadamente presente (1) ” e “ Obviamente presente (2)” (KEATING et al., 2012). A escala foi utilizada imediatamente após o procedimento cirúrgico, a cada 15 min, até a recuperação, e com 12 (Tp12), 24 (Tp24) e 48 (Tp48) horas pós operatória, por observador cego aos protocolos utilizados. Como a escala de Gimace ainda não está validada, e assim não há um ponto de corte para o momento do resgate, este foi preconizado sempre que o observador constatasse grau moderado de dor, tido pelos escores da escala juntamente com avaliação clínica do paciente em loco. Para o resgate analgésico determinou-se o emprego do tramadol 5% na dose de 2 mg/kg IV.

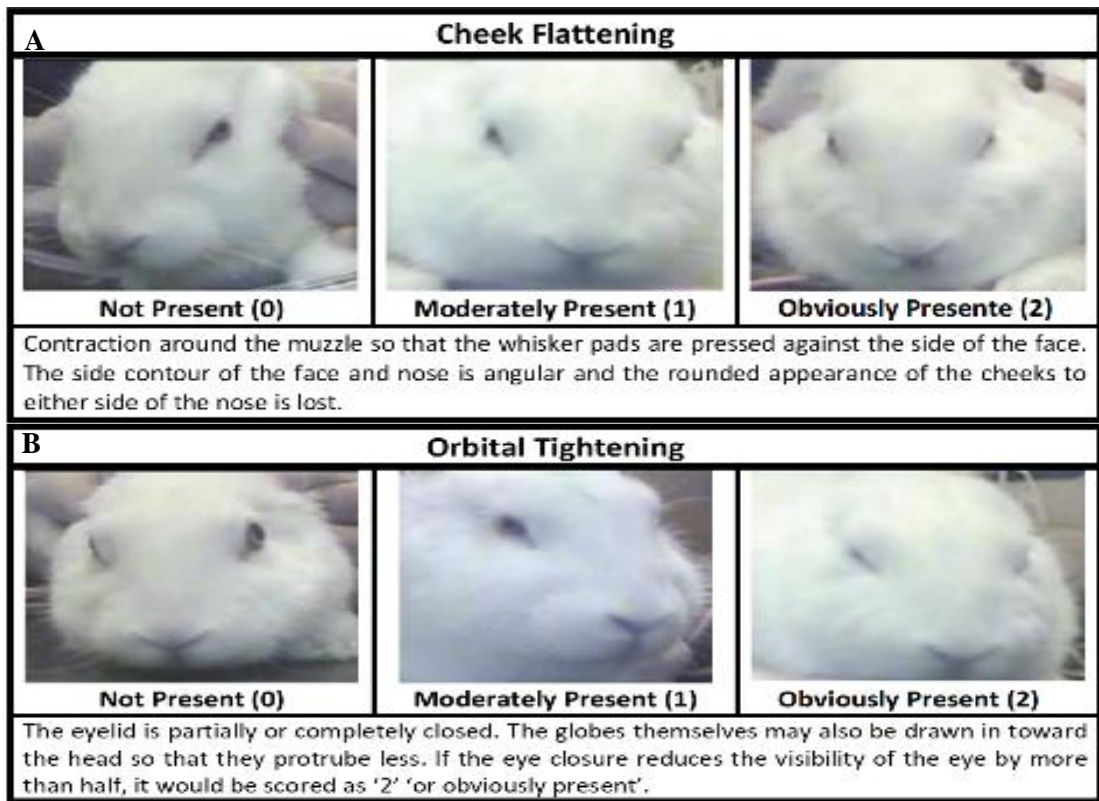


Figura 3- Classificação quanto ao aplanamento das bochechas (A) e ao aperto orbital (B).

Fonte: KEATING et al., 2012.



Figura 4 - Classificação quanto a forma do nariz (C), posição das orelhas (D) e dos bigodes (E)

Fonte: KEATING et al., 2012.

3.5. Análise estatística

Os dados paramétricos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) com teste de Tukey, já os dados não paramétricos foram submetidos à teste de Kruskal – Wallis, ambos com nível de significância de 5%. Estes testes foram realizados para comparar as variáveis em seus diferentes momentos com os valores basais e entre os grupos. Os resultados foram tabelados e expressos em gráficos com valores de médias e desvio padrão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os protocolos utilizados não tiveram necessidade do emprego de anestesia geral, apresentando vantagem, pois além de não sobrecarregar os órgãos metabolizadores e excretores pela administração de mais fármacos, o protocolo não perdeu a característica de anestesia balanceada. No estudo de Sousa et al. (2016) com método imunomagnético na obtenção de células mononucleares da medula óssea de coelhos, utilizaram como MPA acepromazina combinada com o tramadol, e também foi administrada anestesia dissociativa, entretanto nenhuma descrição anestesiológica foi adicionada a este trabalho.

A neuroleptoanalgesia produzida pelas associações empregadas juntamente ao bloqueio local infiltrativo superficial possibilitou a realização do flap cutâneo com sucesso. Os animais apresentaram tranquilização satisfatória para realização do procedimento, demonstrado através do abaixamento de cabeça, ausência de reflexo de retirada e ausência propriocepção.

O período de latência da tranquilização não diferiu estatisticamente entre os grupos. No GAT o período de latência foi de $18 \pm 1,6$ minutos, enquanto no GAF foi de $19 \pm 4,0$ minutos (Tabela 1 e Gráfico 1).

Tabela 1- Valores médios (X) e desvios padrão (s) de Período de latência aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.

Grupo	Latência (min)
GAT	
Média	18
Desvio padrão	1,6
GAF	
Média	19
Desvio padrão	4,0

Fonte: O autor, IFPB (2019).

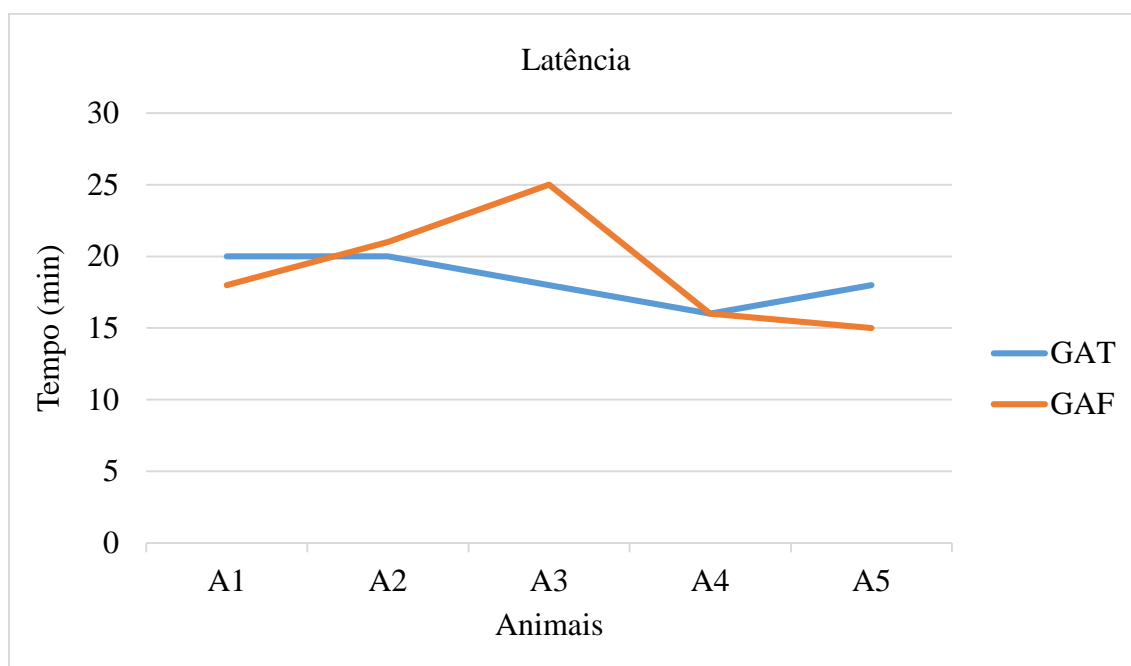


Gráfico 1- Valores médios (X) e desvios padrão (s) de Período de latência aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.

Fonte: O autor, IFPB (2019).

Ambas as associações empregadas apresentam latências similares, demonstrando ausência de efeito sinérgico entre os opioides e o fenotiazínico, tal efeito decorre devido a latência dos opioides pela via IM ser em média de 20 min (LEMKE, 2013), não influenciando a ação tranquilizante da acepromazina, a qual, cães e gatos, tem latência de 5 a 10 minutos (FANTONI & CORTOPASSI, 2009). Não se tem dados sobre a latência da acepromazina em

coelhos, portanto, diante dos resultados, observou-se que a latência nessa espécie ocorreu em torno de 20 min pela via IM, dados não constatados em outros estudos.

Não houve diferença estatística entre os grupos, em relação ao período hábil da tranquilização (Tabela 2 e Gráfico 2). Desta forma, os opioides empregados não influenciaram no aumento deste parâmetro, indicando que ambos têm ação semelhante. Segundo Gomes et al. (2011) a acepromazina associada ao fentanil teve sedação de 30 min IV em cães, e nesse estudo desenvolvido, um período similar foi observado, tendo entretanto um certo acréscimo no tempo de duração, devido a via de administração, IM, que possibilita uma absorção, distribuição e metabolização mais lenta que a via IV.

Tabela 2- Valores médios (X) e desvios padrão (s) de Período hábil da sedação aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.

	Grupo	Período Hábil (min)
	GAT	
Média		43
Desvio padrão		7,3
	GAF	
Média		39
Desvio padrão		19,2

Fonte: O autor, IFPB (2019).

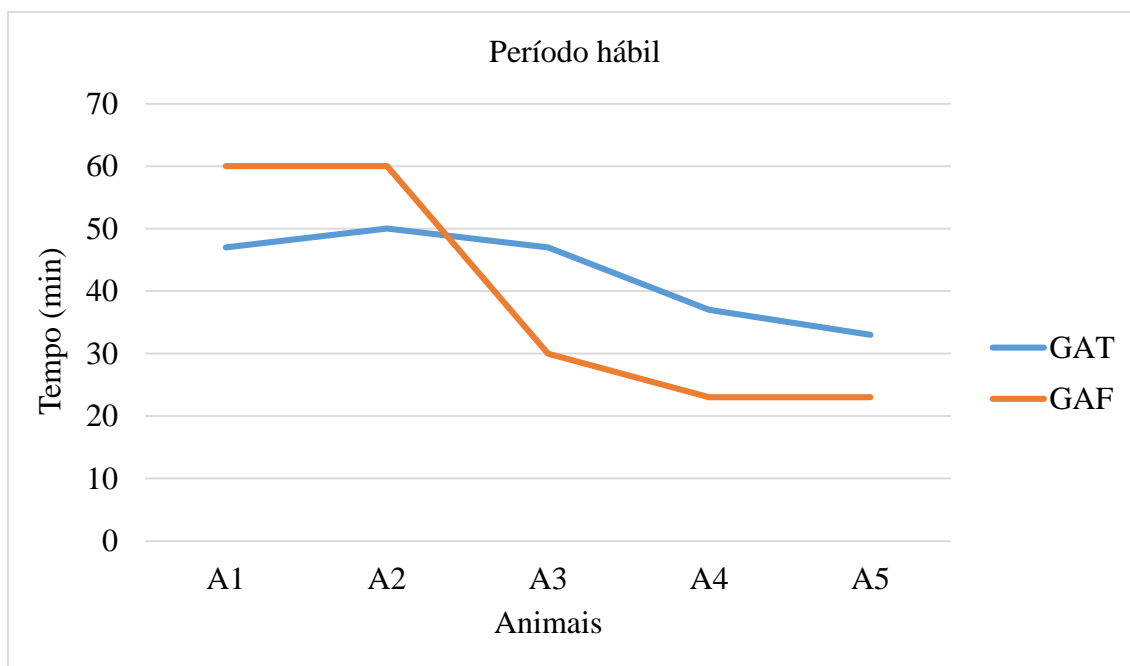


Gráfico 2- Valores médios (X) e desvios padrão (s) de Período hábil da sedação aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.

Fonte: O autor, IFPB (2019).

4.1 Analgesia trans anestésica

Simultaneamente os coelhos demonstraram analgesia pela ausência dos reflexos de dor superficial e profunda, como também no pós operatório, o qual observou-se pela escala de Grimace que nenhum dos animais necessitaram de resgate analgésico. Salienta-se que não foram observados efeitos indesejados como náuseas, vômitos e vocalizações.

O reflexo de dor superficial no T20 do GAT, apenas um (20%) animal apresentou ausência do referido reflexo. No T30, todos (100%) dos coelhos estiveram com o reflexo ausente, e o mesmo reapareceu no T80, caracterizando um período analgésico hábil de 50 min. No GAF, todos (100%) dos coelhos apresentaram ausência de dor superficial no T20 e no T100 todos responderam ao reflexo, perfazendo um total de 80 min (Apêndice B). Tais dados mostram que procedimentos pouco invasivos podem ser executados apenas com a utilização de qualquer uma das neuroleptos estudadas, visto que houve produção de analgesia moderada, corroborando com Gomes et al. (2011) na associação da acepromazina com o fentanil em cães. No entanto, Olivares (2013) em seu estudo verificou que a associação de acepromazina com o tramadol não promove boa sedação na espécie canina.

Em relação ao reflexo de dor profunda no T20 do GAT apenas um (20%) coelho demonstrou ausência deste. No T30, quatro (80%) apresentaram ausente, e no T50 todos os

animais responderam ao estímulo. No T20 do GAF dois (40%) animais apresentaram ausência de dor, no T30 quatro (80%), no T50 80% já estavam responsivos ao estímulo, e apenas um coelho retornou o reflexo no T70 (Apêndice B). Estes achados revelam que as associações neurolépticas não são suficientes, isoladamente, para permitirem intervenções invasivas, visto que, houve grande variabilidade dentre os animais observados, necessitando de mais estudos na espécie. O que permite conjecturar que para tais procedimentos o uso das neuroleptos estudadas são interessantes em junção a outros fármacos, anestésicos locais, gerais ou dissociativos (MASSONE, 2011).

A variabilidade individual, metabolismo acelerado intrínseco da espécie, dose utilizada e via de administração pode ter influenciado na resposta insuficiente relacionada ao fentanil, já que é um opioide agonista 100 vezes mais potente que a morfina, sendo indicado em casos de dores moderada a intensa, diferente do tramadol que é indicado para dor leve a moderada (FANTONNI & CORTOPASSI, 2009), observações estas que necessitarão de novos testes para melhor elucidar tais colocações. Contudo, reafirma-se que nas doses utilizadas e via de administração, as associações neurolépticas deverão ser empregadas para contenção química ou mesmo para intervenções pouco invasivas. No caso de procedimentos mais cruentos, tem sendo a necessidade de utilização de outras modalidades anestesiológica.

4.2 Escala de dor

Quanto aos FAUs, o aperto orbital mostrou-se moderadamente presente (1) em apenas um animal (20%) no GAT nos momentos T40 e T50, e no GAF, nos momentos T40 ao T60. Entretanto, nestes mesmos momentos, a maioria dos animais de ambos os grupos, apresentavam arresponsividade ao reflexo de dor superficial. Em ambos os grupos e em todos os momentos os animais não apresentaram alterações quanto o aplanamento das bochechas, forma do nariz e posição do bigode (Apêndice C)

Na avaliação da posição das orelhas no GAT dois animais (40%) apresentaram classificação obviamente presente (2), e outros dois animais (40%) apresentaram moderadamente presente (1), nos momentos T40 e T50. No T60 três dos animais (60%), no T70 dois (40%) e no T80 e T90 apenas um animal (20%), no Tp12 todos animais apresentavam posicionamento de orelhas normais (graduação 0), com 24 horas pós-operatória dois animais (40%) apresentaram posicionamento auricular moderadamente presente (1). No GAF, momento T40, três animais (60%), no T50 e Tp12 um animal apresentou posição das orelhas

moderadamente presente (1), e dois (40%) no Tp24. O momento T40 e o T50 demonstrou obviamente presente (2) em dois animais (40%) e em um animal (20%), respectivamente (Apêndice C).

Diante da escala da dor, e a avaliação clínica dos coelhos, nenhum dos animais de ambos os grupos apresentaram dor nos momentos avaliados, tornando desnecessário a realização de resgate analgésico. Sugere-se que a analgesia preemptiva promovida pelo meloxicam pode ter influenciado na ausência da dor no período pós operatório, visto que o período hábil do meloxicam dura em média 24 horas (CARROL et al., 2009), influenciando no momento Tp12. O meloxicam também foi administrado durante 3 dias, SID, por via SC no pós operatório, o qual também pode ter influenciado na analgesia nos momentos Tp24 e Tp48.

A utilização da escala de dor em coelhos pode ser mais eficaz quando em avaliações de animais já recuperados, para não ocorrer interferências como nesses estudo, que foi possível observar que em determinados momentos alguns animais apresentaram alterações faciais, porém não significativas, pois os mesmos ainda estavam sob ações dos neuroleptos.

4.3 Frequência cardíaca

A FC não diferiu estatisticamente entre os grupos estudados (Figura 3 e Gráfico 3). Tal fato pode ser justificado pela administração de mínimas doses nos protocolos utilizados, corroborando com Olivares (2013) em seu estudo com a associação de acepromazina e tramadol em cães.

Nos momentos Tp12 de ambos os grupos, houveram diminuição significativa da FC quando comparado com o basal (T0) (Tabela 1). Este fato pode ser explicado pelo efeito analgésico preemptivo do meloxicam. Carrol et al. (2005) reportam que o meloxicam pela via subcutânea de felinos teve duração de 24 horas. Porém este dado não tem relevância clínica, pois os valores apresentados estão dentro da margem permitida para a espécie (130 a 325) (WERTHER, 2008).

Tabela 3- Valores médios (X) e desvios padrão (s) da frequência cardíaca (FC) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.

Grupo	Momento					
	T0	T10	T20	T30	T40	Tp12
GAT						
Média	204	206	203	184	192	139 ^a
Desvio Padrão	59,3	47,6	25,8	7,4	10,4	1,7
GAF						
Média	176	168	177	171	162	140 ^a
Desvio Padrão	30,9	31,9	30,7	56	26,9	13,3

Médias seguidas de letra minúscula na mesma linha, diferem estatisticamente a T0 no mesmo grupo pelo teste de Tukey com a ($p < 0,05$) de significância.

Fonte: O autor, IFPB (2019).

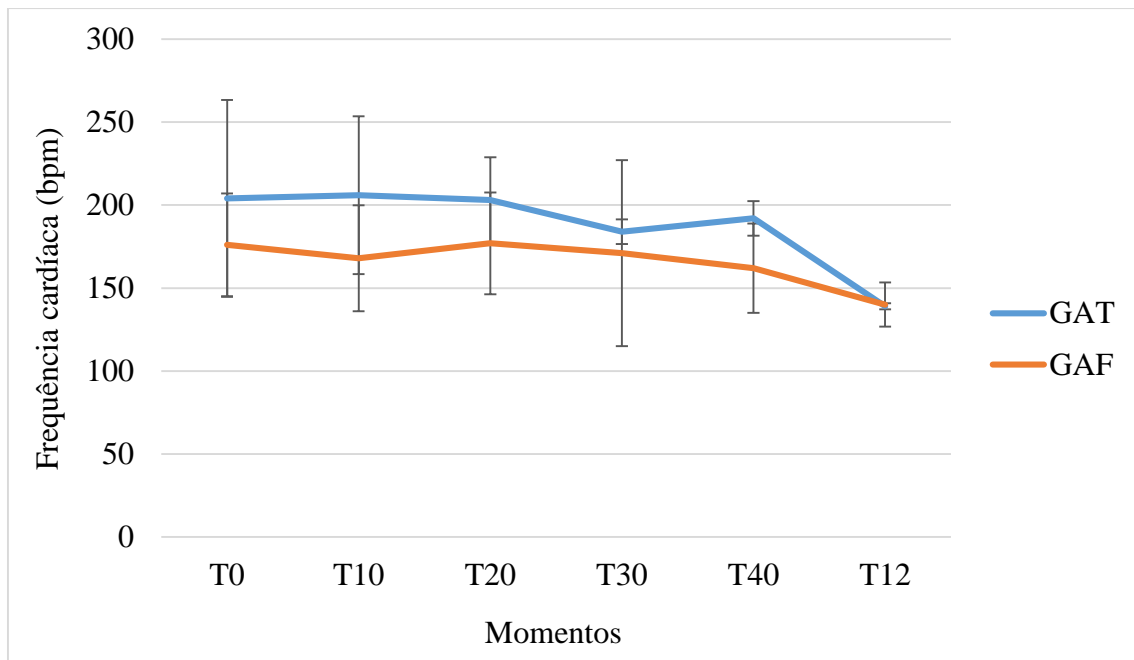


Gráfico 3- Valores médios (X) e desvios padrão (s) da frequência cardíaca (FC) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.

Fonte: O autor, IFPB (2019).

4.4. Frequência respiratória

Os diferentes tratamentos não imprimiram diferença estatísticas dentre eles quanto a FR (Figura 2 e Gráfico 2). No GAT os momentos T40 e Tp12 diferiram estatisticamente de T0, e no GAF, houve diferença nos momentos T20 e o Tp12 comparado com T0. Os valores do momento basal (T0), T10, do GAT e GAF, e T20 do GAT, estiveram acima da normalidade para espécie, fato este explicado pela manipulação, o que levou a ocorrência de estresse, causando a taquipneia.

Mesmo que os animais tenham passado por um período de adaptação de 15 dias, os coelhos são facilmente estressados ao mudarem de ambiente e isso pode ter favorecido a elevação do parâmetro (RIVERA, 2006). Entretanto, os valores demonstrados em Tp12 e T40 do GAT, e T20 e o Tp12 do GAF apresentam dentro do fisiológico para espécie (32 a 100) (WERTHER, 2008).

Salienta-se que mesmo em ocorrência de taquipneia e normopnéia em ambos os grupos em todos os momentos os animais mantiveram níveis normais de saturação de oxihemoglobina, o que indica que as hematoses foram realizadas dentro dos padrões fisiológicos da espécie (GRIMM, et al., 2017).

Tabela 4- Valores médios (X) e desvios padrão (s) da frequência respiratória (FR) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.

Grupo	Momento					
	T0	T10	T20	T30	T40	Tp12
GAT						
Média	150	129	134	95	58b	96,4b
Desvio Padrão	19,5	52,6	57,7	59	22,7	24,2
GAF						
Média	184	163	104a	105	100	96b
Desvio Padrão	46,6	53,5	47,9	67,3	29	9,4

Médias seguidas de letra minúscula na mesma linha, diferem estatisticamente de T0 no mesmo grupo pelo teste de Tukey com a ($p < 0,05$) e b ($p < 0,01$) de significância.

Fonte: O autor, IFPB (2019).

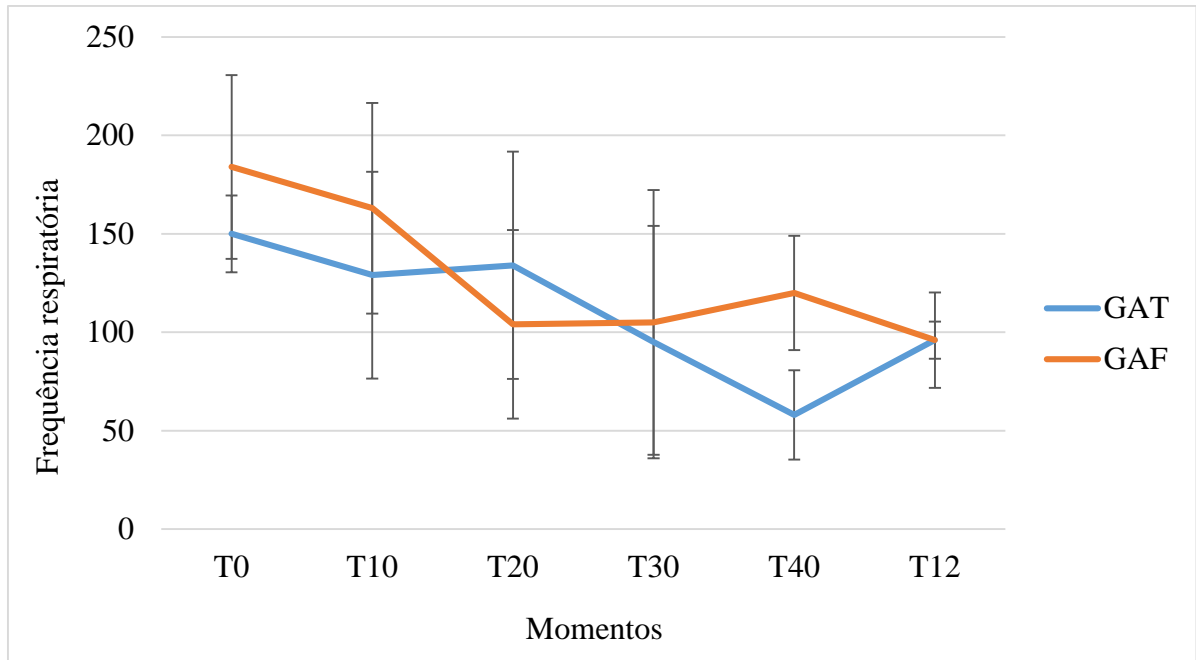


Gráfico 4- Valores médios (\bar{X}) e desvios padrão (s) da frequência respiratória (FR) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), $n=10$.

Fonte: O autor, IFPB (2019).

4.5 Saturação de oxigênio

Quanto a SPO2 não foi observada diferença estatística entre os grupos (Tabela 4). No GAT não observou-se variação entre os momentos. Já no GAF o momento T10 variou estatisticamente do T0. No entanto essa variação não é clinicamente significativa, visto que o ideal são valores em média de 98% a 99%, caracterizando uma hipoxemia com valores abaixo de 80% (GRIMM, et al., 2017). Vale ressaltar que os animais mantiveram-se respirando espontaneamente, sem oxigenoterapia. Certamente o curto período de tranquilização foi importante para que este parâmetro não sofresse grandes oscilações.

Tabela 5- Valores médios (X) e desvios padrão (s) da Saturação de oxigênio (SPO2) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.

Grupo	Momento				
	T0	T10	T20	T30	T40
GAT					
Média	94	94	92	93	95
Desvio Padrão	4,1	8,5	8,4	9	4,6
GAF					
Média	91	96a	93	93	93
Desvio Padrão	2,2	3,6	3,6	4,6	2,8

Médias seguidas de letra minúscula na mesma linha, diferem estatisticamente de T0 no mesmo grupo pelo teste de Tukey com a ($p < 0,05$) de significância.

Fonte: O autor, IFPB (2019)

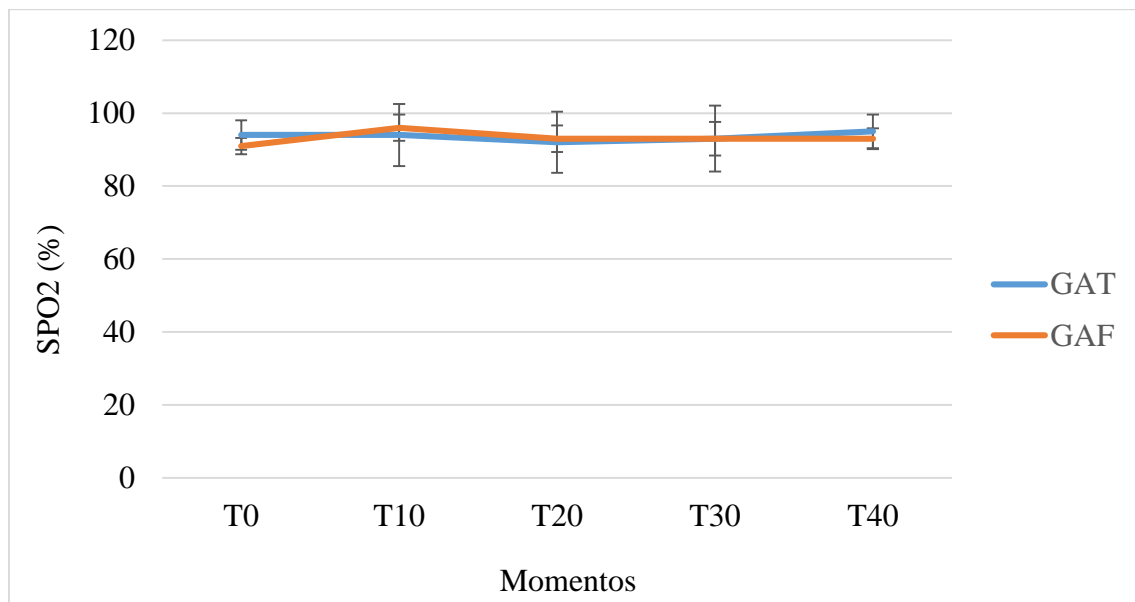


Gráfico 5- Valores médios (X) e desvios padrão (s) da Saturação de oxigênio (SPO2) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.

Fonte: O autor, IFPB (2019).

4.6 Temperatura

Os valores de temperatura não diferiram significativamente entre os grupos (Tabela 6 e Gráfico 6). No entanto no GAT houve diferença no momento Tp12 em relação ao T0. Porém os valores estão condizentes com o fisiológico para espécie (38 – 39,5) (WERTHER, 2008), não sendo clinicamente importante para pacientes hígidos.

A hipotermia é um efeito adverso dos fármacos fenotiazínicos, causada pela vasodilatação periférica ao bloqueio dos receptores alfa 1 adrenérgicos (FANTONNI & CORTOPASSI, 2009), sendo evidenciava por Olivares (2013) e Monteiro (2009), na administração de acepromazina com tramadol em cães. Entretanto tal efeito não foi observado, provavelmente pela administração da acepromazina nas doses e vias administradas.

Tabela 6- Valores médios (X) e desvios padrão (s) da Temperatura corporal (TC) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), n=10.

Grupo	Momento					
	T0	T10	T20	T30	T40	Tp12
GAT						
Média	39	38	38	38	38	38 ^b
Desvio Padrão	0,26	0,50	0,62	0,81	0,50	0,20
GAF						
Média	38	38	38	39	38	38
Desvio Padrão	0,42	0,52	0,76	0,17	0,32	0,22

Médias seguidas de letra minúscula na mesma linha, diferem estatisticamente de T0 no mesmo grupo pelo teste de Tukey com b ($p < 0,01$) de significância.

Fonte: O autor, IFPB (2019)

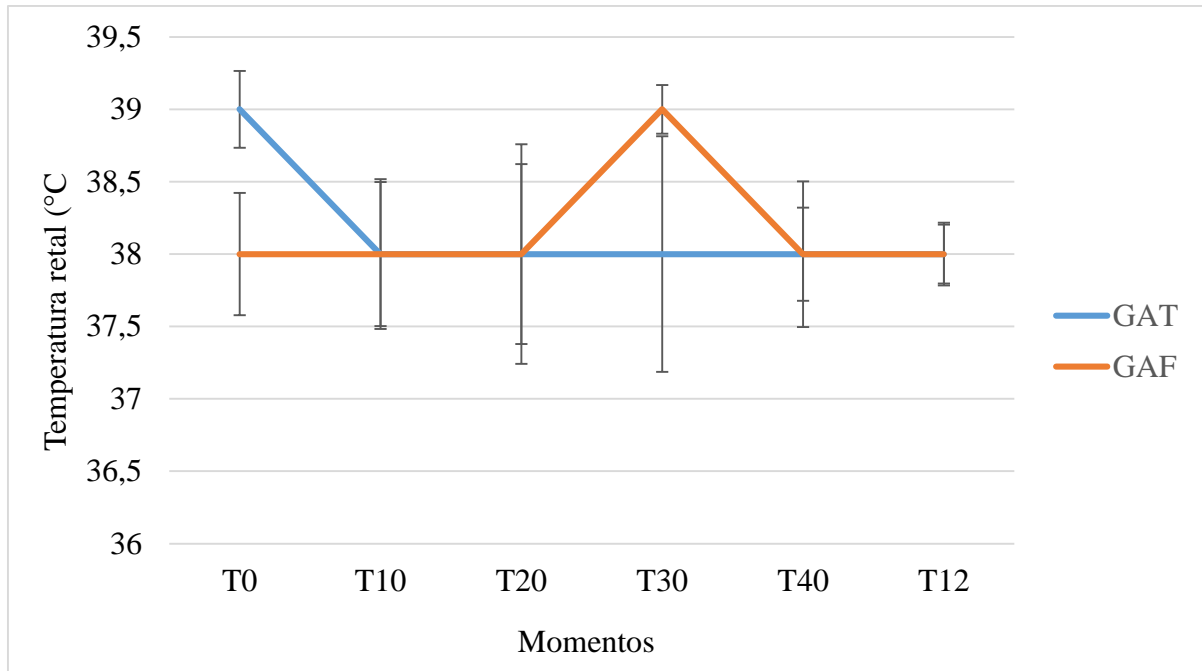


Gráfico 6- Valores médios (\bar{X}) e desvios padrão (s) da Temperatura corporal (TC) aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), $n=10$.

Fonte: O autor, IFPB (2019).

4.7 Ataxia

Foi constatada ataxia em ambos os grupos variando apenas a intensidade (Tabela 7 e Gráfico 7). No GAT os animais apresentaram até o T80, ocorrendo de maneira severa no T40, permanecendo moderada do T50 ao T70, classificada como leve no T80, e não sendo mais observada no T90. No GAF a ataxia severa perdurou chegando ao T50, moderada no T60, e leve nos momentos T70 a T90, não mais aparecendo no T100.

O maior tempo de ataxia atribuído ao GAF pode ser justificado pelo sinergismo ocorrido na associação, o qual o fentanil potencializou a acepromazina. O que torna necessária cuidados na recuperação desses animais, deixando-os em ambientes restritos, silencioso, com piso antiaderente ou acolchoada para que evite traumas e auxilie a boa recuperação.

Tabela 7- Valores médios (\bar{X}) e desvios padrão (s) da Ataxia aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), $n=10$.

Grupo	Momento									
	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120	T130
GAT										
Média	3	2	2	2 ^a	1a	0a	0a	0a	0a	0a
Desvio Padrão	0,4	0,5	0,8	0,9	0,8	0,5	0,5	0	0	0
GAF										
Média	3	3	2	1 ^a	1a	1a	0a	0a	0a	0a
Desvio Padrão	0	0,5	0,8	1,1	1,4	1	0,9	0,4	0	0

Médias seguidas de letra minúscula na mesma linha, diferem estatisticamente de T40 no mesmo grupo pelo teste de Kruskal-Walis com $a(p<0,05)$ de significância.

Fonte: O autor, IFPB (2019).

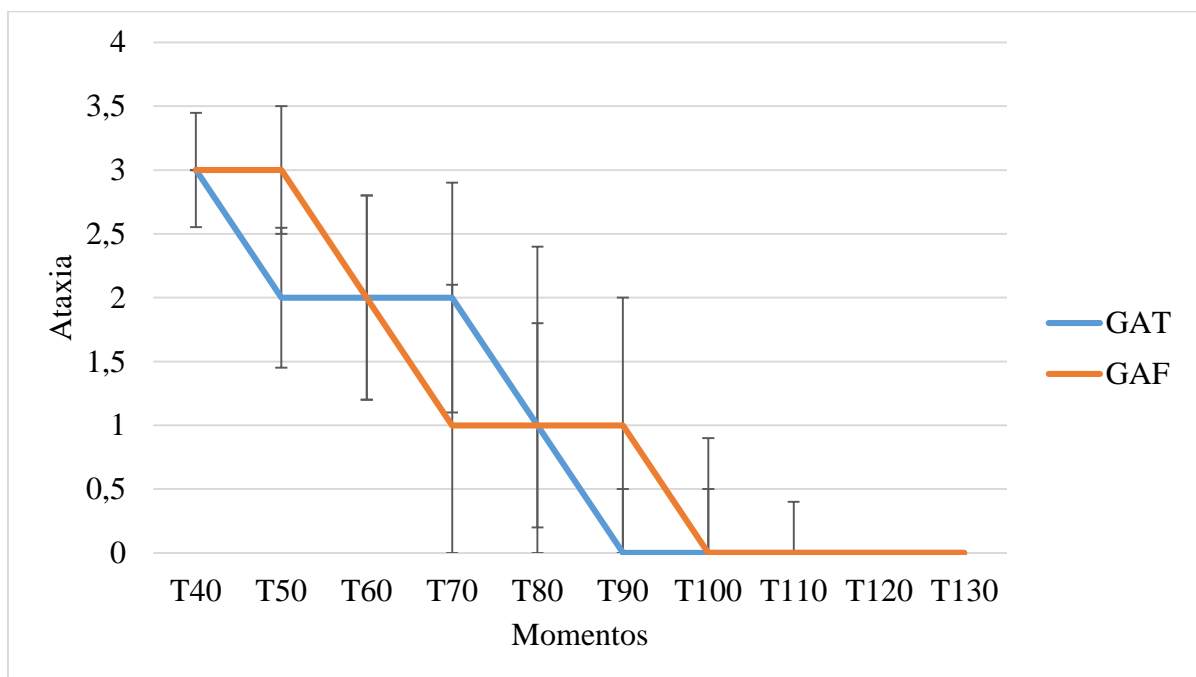


Gráfico 7- Valores médios (\bar{X}) e desvios padrão (s) da Ataxia aferidos em diferentes momentos de coelhos sedados com associação de acepromazina e tramadol (GAT) e acepromazina e fentanil (GAF), $n=10$.

Fonte: O autor, IFPB (2019).

5. CONCLUSÃO

No presente estudo, foi evidente que as associações de acepromazina-tramadol e acepromazina-fentanil, apresentaram resultados satisfatórios, permitindo intervenções pouco invasivas como a realização do flap cutâneo, demonstrando serem protocolos seguros em pacientes hígidos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEIXO, G.A.S.; TUDURY, E.A. Utilização de opioides na analgesia de cães e gatos. **Veterinária Notícias**. Uberlândia, v.11, n.2, p.31-42, 2005.

ALVES, A.S.; CAMPELLO, R.A.V.; MAZZANTI, A. et al. Emprego do anti-inflamatório não esteroide ketoprofeno na analgesia preemptiva em cães. **Ciência rural**.v.31, n.3, p.439-444, 2011.

ANDRADE, A.; PINTO, S.C; OLIVEIRA, R.S. **Animais de laboratório: criação e experimentação (online)**. Rio de Janeiro. Scielo-Editora FIOCRUZ, p.388, 2006.

AZEVEDO, A.S; SÁ, M.J.C.; FOOK, M.V.L. et al. Hidroxiapatita e quitosana isoladas e associadas à medula óssea no reparo do tecido ósseo em coelhos. Estudo histológico e morfométrico. **Ciência Rural**, v.43, n.7, p.1265-1270, 2013.

BAUNGARTEN, L. B.; FREITAS, P.M.C, EURIDES, D. et al. Blefaroplastia em coelhos por meio de cartilagem auricular alógena conservada em solução saturada de NaCl. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, n. 5, p. 1219-1223, 2007.

BEDNARSKI, R.M. Dogs and Cats. (2015) In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Ames, Iowa: Blackwell Pub., 2015. p. 819-826.

BRONDANI, J.T.; NATALINI, C.C.; SCHOSSLER, J.E.W.; FILHO, S.T.L.P.; BERTIN, A.P. Alterações cardiovasculares de gatos submetidos à toracotomia intercostal, pré-medicados com associação de tramadol, burtofanol e atropina e anestesiados com propofol e halotano. **Ciência Rural**. Santa Maria, v.33, n.5, p. 869- 873, 2003.

CARDOSO, F. T. S.; FEITOSA JÚNIOR, F.S.; DINIZ, B.L.M. et al. Neuroleptoanalgesia associada à anestesia epidural com lidocaína 14 e xilazina em cutias (*Dasyprocta aguti*). **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 36, n. 2, 2008.

CARPRIGLIONE, L. G. A.; FUCHES, T.; RAMOS, C. M. G. et al. Acepromazina versus midazolam associado à 16 cetamina/xilazina/butorfanol em coelhos. **Revista de Medicina Veterinária–Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 7, n. 23, p. 547-551, 2009.

CARROL, G. L.; HOWE, L.B.; PETERSON, K.D. Eficácia analgésica da administração pré-operatória de meloxicam ou butorfanol em gatos onicectomizados. **Jornal da American Veterinary Medical Association**, v. 226, n.6, p. 913-919, 2005.

COSTA, A. F. N.; PEREIRA, L.P.M.; FERREIRA, M.L. et al. Modelo cirúrgico de insuficiência renal crônica: estudo em 19 coelhos. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 36, n. 1, p. 78-84, 2009.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 2.ed. São Paulo: 21 Editora Roca, 2009, p.620.

GÁRCIA, E.R. Local anesthetics. In: GRIMM, K.A.; LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J.; et al. **Veterinary anesthesia and analgesia: the fifty edition of Lumb and Jones**. 5a ed., John Wiley & Sons, p 332 - 354, 2015.

GOMES, V.H. et al. Comparison of the sedative effects of morphine, meperidine or fentanyl, in combination with acepromazine, in dogs. **Ciência Rural**, v.41, n.8, 2011.

GRIMM, K.A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J. et al. **Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia veterinária**.5.ed., Rio de 23 Janeiro: Guanabara Koogan, 2017, p.1049.

GUSTSTEIN, H.B.; AKIL, H. Analgésicos opióides. (2010). In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. 11ªed. Porto Alegre: AMGH, 2010. Cap.21, p. 487 – 526.

KALLAS, E.; SCHNAIDER, B.; JULIANO, Y. et al. Modelo de anestesia em coelhos para procedimentos no tórax Anesthesia model in rabbits for thoracic surgery. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 16, n. 2, p. 91-96, 2001.

KATZ, J., CLARKE, H.; SELTZER, Z. PREVENTIVE ANALGESIA: QUOVADIMUS? **ANESTHESIA & ANALGESIA**. v.113, n.5, p.1242-53, 2011.

KEATING, S.C.J.; THOMAS, A.A.; FLECKNELL, P.A. et Evaluation of EMLA cream for preventing pain during tattooing of 1 rabbits: changes in physiological, behavioural and facial expression responses. **PloS one**, v. 27, n. 9, p. 44437, 2012.

KUKANICH, B.; WIESE, A. J. Opioides. (2017). In: GRIMM, K. A.; et al. (Org). **Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p. 611-675.

KIRCHHEINER, J.; KEULEN, J.T.; BAUNER, S. et al. Effects of CYP20 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. **Journal clinical Psychopharmacol**. p.78-83, 2008.

LACRETA JUNIOR, A.C.C.; REGONATO, E.; COSSI, L.B. et al. Modelo experimental de falha 4 óssea por meio de ostectomia do rádio em coelhos. **Biotemas**, v. 23, n. 3, p. 149-157, 2010.

LAMONT, L.A.; MATHEWS, K.A. (2007). Opioids, non-steroidal anti-inflammatories and analgesic adjuvants. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Iowa: Blackwell, 4.ed., 2007. p. 203-240.

LEMKE, K. A. (2013). Anticolinérgicos e Sedativos. In: **JONES, Lumb & Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013. Cap. 9. p. 230-269.

LIMA, D.A.S.D.; SOUZA, A.P.; BORGES, O.M.M. et al. Estudo comparativo e da associação de Cetamina á Dexmedetomidina, Medetomidina ou Xilazina em coelhos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 36, n. 1, p.35-41, 2014.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária - farmacologia e técnicas**. 6.ed. Rio de Janeiro: 9 Guanabara Koogan, p. 2011. 467.

MONTEIRO, E.A; RODRIGUEZ, H.; QUIRILOS, D. et al. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.36, p. 25-33, 2009.

OLIVARES, C.J.O. comparación del efecto sedativo de las asociaciones acepromacina-tramadol y acepromacina-tramadol-midazolam en canino.2013. **Monografía** – Universidade Austral de Chile, Facultad de ciências veterinárias, Instituto de ciencias clínicas veterinárias.

RAFFA, R.B.; FRIDERICHS, E.; REINMANN, W. Opioid and non-opioid components indeoendently contribute to the mechanism of action of tramadol na atypical opioid analgesic. **Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics**. 1992, p. 260-275.

RANKIN, D.C. (2015) Sedatives and Tranquilizers. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Ames, Iowa: Blackwell Pub., 2015. p. 196-206.

RIVERA, E.A.B. Estresse em animais de laboratório. ANDRADE, A.; PINTO, S.C.; OLIVEIRA, R.S. **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, v. 29, p. 263-273, 2006.

ROBERTSON, S.A. Managing Pain in Feline Patients. **Veterinary Clinico of north America: Small Animal Practice**, v.38, p.1267-1290, 2008.

RUBIO, M.R.; BOGGIO; J.C. **Farmacologia veterinária**. Madrid: Educc, 2009. 4 ed.

SCHOSSLER, J. E. ; ALMEIDA S. A.; SCHASSLER, D. R. Anestesia geral em coelhos 15 pela tilamina-zolazepan associada ao fentanil-droperidol. **Revista do Centro de Ciências 16 Rurais**, v. 19, n. 3, p.198, 1989.

SILVA, J.A., RIBEIRO FILHO, N.P. A dor como um problema psicofísico. **Revista Dor**. v.12, n.2, p.138-151, 2011.

SKARDA, R. T.; TRANQUILLI, W. J. (2007) Local and regional anesthetic and analgesic technique: dogs. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (Ed.). **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Illinois: Wiley-Blackwell, 2007, p.198.

SOUZA, L.A.; SILVA, L.A.F.; LACERDA, E.P.S. et al. Método imunomagnético associado ao meio MesenCult® na obtenção de células mononucleares da medula óssea de coelhos negativas para o anticorpo monoclonal CD451. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, n. 4, p. 339-344, 2016.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNADI, M.M. **Farmacologia Aplicada à medicina veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

STEAGALL, P.V.M. (2018) Sedation and Premedication. In: STEAGALL, P.V.M.; ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P. **Feline Anesthesia and Pain Management**. Hoboken, NJ: Wiley.2018, p. 35-46.

STEAGALL, P.V.M.; LUNA, S.P.L. (2012) Opioides. In: BARROS, C.M.; STASI, L. C. (Org). **Farmacologia Veterinária**. 1 ed. São Paulo: Manoele, 2012. p. 124-136.

WAGNER, A. N. Opioides. (2009) In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W.W. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. 2 ed. São Paulo: Medvet, 2009, p.164-182.

VIANA, F.A.B. **Guia terapêutico veterinário**.3ed. Editora Cem, 2014, p.39.

WERTHER, K. Semiologia de animais silvestres. **Semiologia- a arte do diagnóstico**, v. 2, p. 655-718, 2008.

