UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC

CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV

Mestrado em Ciências Veterinárias

EFEITOS DA PRÉ-MEDICAÇÃO COM AZAPERONE E ASSOCIADO A DEXMEDETOMIDINA OU XILAZINA, EM SUÍNOS.

Sabrina Geni Tavares

Lages, SC, Brasil

2006

Sabrina Geni Tavares

EFEITOS DA PRÉ-MEDICAÇÃO COM AZAPERONE E ASSOCIADO A DEXMEDETOMIDINA OU XILAZINA, EM SUÍNOS.

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes

Lages, SC, Brasil
2006

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC

CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV

Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado:

EFEITOS DA PRÉ-MEDICAÇÃO COM AZAPERONE E ASSOCIADO A DEXMEDETOMIDINA OU XILAZINA, EM SUÍNOS.

Elaborada por

Sabrina Geni Tavares

Como requisito para obtenção do grau de

Mestre em Ciências Veterinárias

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes
(Presidente/Orientador)

Prof. Dr. Adriano Bonfim Carregaro
UFSM – Santa Maria

Prof. Dr. Nilson Oleskovicz
UDESC - Lages

Lages, 20 de outubro de 2006.

Dedico todo o meu curso de Mestrado e esta dissertação a minha Mãe. Pela sua dedicação e persistência em sempre buscar o melhor para seus filhos. Por ser quem é e ter vocação para ser Mãe.

AGRADECIMENTOS

A Deus por estar sempre me guiando pelos melhores caminhos e por guardar as oportunidades para os melhores momentos.

A minha Mãe e meu Pai, por todas as condições de estudo que me ofereceram. É sem dúvida o maior presente que poderia ganhar de vocês: o conhecimento. Se tiver um fracasso na vida será o de não ter o meu pai de corpo presente para assistir minhas vitórias. A minha mãe, sim, esta representa todo o orgulho que os pais podem sentir.

Ao meu noivo Fabrício, que me incentivou todos os dias a buscar o melhor para minha vida. Obrigada por todas as palavras ditas até hoje, muito me ajudaram a chegar onde estou.

Aos meus irmãos, que sempre torceram por mim.

Ao meu orientador, Professor Aury, por todo o conhecimento compartilhado durante os anos de graduação e mestrado.

Ao meu Co-orientador, Nilson, por ser meu amigo e primeiro orientador da graduação. Você foi fundamental para que o meu experimento acontecesse.

A Vanessa e a Emília, pela amizade e disposição durante todos os dias do experimento, do primeiro ao décimo oitavo animal. Vocês foram indispensáveis para que o trabalho fosse realizado.

A Fabíola, por todo o tempo que trabalhamos juntas no HCV e pela ajuda no experimento.

A todos os professores e funcionários do HCV, que de uma forma ou de outra contribuíram para que eu terminasse meu Curso de Mestrado.

As minhas “unidades experimentais”, meus porquinhos, que permitiram, uns mais e outros nem tanto, que eu pudesse realizar os procedimentos!

Muito Obrigada a todos!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS viii

LISTA DE FIGURAS x

LISTA DE QUADROS xii

LISTA DE TABELAS xiii

RESUMO xv

ABSTRACT xvi

1.INTRODUÇÃO..... 01

2. REVISÃO DE LITERATURA 04

2.1 Azaperone 04

2.2. Agentes α2- Agonistas 06

2.2.1 Xilazina 07

2.2.2 Dexmedetomidina 09

3. MATERIAIS E MÉTODOS..... 15

4. RESULTADOS..... 18

4.1 Sedação, Relaxamento muscular e Resposta a estímulos 18

4.2. Freqüência Cardíaca (FC)..... 21

4.3 Freqüência Respiratória (*f*)..... 21

4.4 Temperatura Corporal Retal (TR)..... 21

4.5 Temperatura Corporal Cutânea (TC)..... 21

4.6. Pressão Arterial Sistólica (PAS)..... 24

4.7. Pressão Arterial Média (PAM)..... 24

4.8. Pressão Arterial Diastólica (PAD)..... 24

4.9 Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial ($PaCO_2$)..... 28

4.10 Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial (PaO_2)..... 28

4.11 Saturação de oxihemoglobina (SaO_2)..... 28

4.12 Potencial de Hidrogênio (pH)..... 32

4.13 Bicarbonato Arterial (HCO_3^-)..... 32

4.14 Excesso de Bases (EB**)**..... 32

4.15 Hemoglobina (Hb)..... 32

4.16 Potássio Arterial (K)..... 37

4.17 Sódio Arterial (Na)..... 37

4.18 Glicemia..... 37

5. DISCUSSÃO..... 39

6. CONCLUSÃO..... 48

7. REFERÊNCIAS..... 49

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

f	=	freqüência respiratória
FC	=	freqüência cardíaca
IM	=	intramuscular
IV	=	intravenoso
kg	=	quilograma
l	=	litro
μg	=	micrograma
ml	=	mililitros
mg	=	miligrama
mmHg	=	milímetro de mercúrio
mmol	=	milimol
mEq/L	=	miliequivalente por litro
p	=	nível de significância
UI	=	unidades internacionais
SNC	=	sistema nervoso central
SaO_2	=	saturação de oxigênio na hemoglobina
T	=	temperatura corporal
^{O}C	=	graus *Celsius*
%	=	porcentagem
α	=	alfa
β	=	beta
±	=	mais ou menos
PAD	=	pressão arterial diastólica
PAM	=	pressão arterial média
PAS	=	pressão arterial sistólica
pH	=	potencial hidrogeniônico
HCO_3^-	=	bicarbonato

$PaCO_2$	=	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PaO_2	=	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
Na	=	sódio arterial
EB	=	excesso de base
Hb	=	hemoglobina arterial
K	=	potássio arterial

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Variações do Relaxamento muscular (escore), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. # Significativamente diferente de GA e GAD, Student Newman Keuls (p> 0,05)..... 20

Figura 02 - Variações da Resposta a estímulos (escore), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. # Significativamente diferente de GA e GAD, Student Newman Keuls (p> 0,05)..... 21

Figura 03 - Variações da FC (bat.min), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0, Teste de Student Newman Keuls (p> 0,05). # Significativamente diferente de GA e GAD, Student Newman Keuls (p> 0,05)..... 23

Figura 04 - Variações da PAS (mmHg), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0, Teste de Student Newman Keuls (p> 0,05). # Significativamente diferente de GA e GAD, Student Newman Keuls (p> 0,05)..... 26

Figura 05 - Variações da PAM (mmHg), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0, Teste de Student Newman Keuls (p> 0,05). # Significativamente diferente de GA, Student Newman Keuls (p> 0,05)..... 27

Figura 06 - Variações da PAD (mmHg), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0, Teste de Student Newman Keuls (p> 0,05)..... 28

Figura 07 - Variações da $PaCO_2$ (mmHg), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0, Teste de Student Newman Keuls (p> 0,05)..... 30

Figura 08 - Variações da PaO_2 (mmHg), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0, Teste de Student Newman Keuls (p> 0,05)..... 31

Figura 09 - Variações da SaO_2 (%), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0, Teste de Student Newman Keuls (p≤ 0,05). # Significativamente diferente de GA e GAD, Student Newman Keuls (p> 0,05)..... 32

Figura 10 - Variações do pH, após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão * Difere de M0, Teste de Student Newman Keuls (p≤ 0,05)..... 35

Figura 11 - Variações do HCO_3^- (mmol/L), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0, Teste de Student Newman Keuls (p≤ 0,05)..... 36

Figura 12 - Variações do EB (mmol/L), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0, Teste de Student Newman Keuls (p≤ 0,05)..... 37

Figura 13 - Variações da Hb (g/dL), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0, Teste de Student Newman Keuls (p≤ 0,05)..... 38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Escala de sedação 20

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina na FC (batimentos/min) de suínos, estão representados em médias e os respectivos desvios padrão..... 23

Tabela 02 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina na FR (movimentos/min) de suínos, estão representados em médias e os respectivos desvios padrão..... 24

Tabela 03 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina na TR ºC de suínos, estão representados em médias e os respectivos desvios padrão..... 24

Tabela 04 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina na TC ºC de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão 24

Tabela 05 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina na PAS (mmHg) de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão..... 26

Tabela 06 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina na PAM (mmHg) de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão..... 27

Tabela 07 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina na PAD (mmHg) de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão..... 28

Tabela 08 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina na $PaCO_2$ (mmHg) de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão..... 30

Tabela 09 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina na PaO_2 (mmHg) de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão..... 31

Tabela 10 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina na SaO_2 (%) de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão..... 32

Tabela 11 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina no pH de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão..... 35

Tabela 12 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina no HCO_3^- (mmol/L) de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão..... 36

Tabela 13 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina no EB (mmol/L) de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão..... 37

Tabela 14 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina na Hb (g/dL) de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão..... 38

Tabela 15 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina no K (mmol/L) de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão 39

Tabela 16 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina no Na (mmol/L) de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão 39

Tabela 17 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina na glicemia (mmol/L) de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão 39

TAVARES, S.G. **EFEITOS DA PRÉ-MEDICAÇÃO COM AZAPERONE ASSOCIADO A DEXMEDETOMIDINA OU XILAZINA, EM SUÍNOS.** LAGES. 2006. 70f. Dissertação (Mestrado). Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências Agroveterinárias.

RESUMO- O objetivo deste experimento foi avaliar a associação do azaperone com dois agentes alfa2-agonistas, a dexmedetomidina e a xilazina, através do estudo das alterações hemodinâmicas, respiratórias e metabólicas. Foram utilizados 18 suínos linhagem Dambread X MS 50, clinicamente sadios, jovens, fêmeas e machos, pesando 17,3 kg (±1,7). Após jejum alimentar mínimo de 12 horas e hídrico de seis horas os animais foram anestesiados com isofluorano para instrumentação. Foi realizada a dissecação da artéria femoral, para mensuração de pressão arterial e coletas de sangue. Após a recuperação da anestesia e concluída a preparação para o estabelecimento da monitoração dos animais, procedeu-se à coleta da primeira amostra dos parâmetros. Imediatamente após a obtenção dos valores denominados controle, os animais foram divididos aleatoriamente em três grupos de seis animais cada: GA (Azaperone 2 mg.kg + Cloreto de sódio - IM), GAD (Azaperone 2 mg.kg + Dexmedetomidina 3µg.kg - IM), GAX (Azaperone 2 mg.kg + Xilazina 2 mg.kg - IM). Os seguintes parâmetros foram mensurados durante os procedimentos: FC, PAS, PAM, PAD, *f*, pH, PaO_2, $PaCO_2$, HCO_3^-, Hb, EB, Na, K, SaO_2, temperatura corporal, glicemia, níveis de sedação, relaxamento muscular e resposta a estímulos, coletados com intervalos de 15 minutos até 60 minutos da administração da associação, com exceção da glicemia, que foi mensurada no basal (M0) e no M60. Para a avaliação estatística empregou-se Análise de Variância de uma via (ANOVA) e o teste de Student Newman Keuls, para as variáveis hemodinâmicas e respiratórias, o Teste t pareado para as amostras da glicemia e o Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis para aos escores de sedação, relaxamento muscular e resposta a estímulos, ($p \leq 0,05$). A FC teve seus valores reduzidos em todos os grupos, porém no GAX essa redução foi mais intensa que nos demais. Não houve o efeito bifásico sobre a pressão arterial, característico dos agentes alfa2-agonistas. Os parâmetros PaO_2, $PaCO_2$, apresentaram diferenças significativas somente entre os momentos do GAX, com redução e acréscimo desses valores, respectivamente. O pH, HCO_3^-, Hb, EB, apresentaram alterações com a presença dos agentes alfa2-agonistas na associação. O efeito sedativo das associações proposta não apresentou diferença estatística significativa, porém o GAX foi o grupo que teve seus escores mais altos. Quanto ao relaxamento muscular e resposta a estímulos, esses apresentaram significância entre os tratamentos testados. Os demais parâmetros não diferiram estatisticamente entre os grupos ou entre os momentos. Os resultados permitem concluir que a administração de azaperone contrabalançou os efeitos hemodinâmicos característicos de agentes alfa2-agonistas, a dexmedetomidina (3µg.kg) e xilazina (2mg.kg) pela via IM não produziram variações hemodinâmicas muito expressivas, a associação proposta não produziu alterações clinicamente significativas no equilíbrio ácido-básico dos animais e os parâmetros sedativos foram mais expressivos no grupo contendo a xilazina.

Palavras–chave: pré-medicação, azaperone, alfa2-agonistas, suínos.

TAVARES, S.G. **EFFECTS OF PRE-MEDICATION WHITH AZAPERONE ASSOCIATED WHITH DEXMEDETOMIDINE OR XYLAZINE, IN PIGS.** LAGES. 2006. 70f. Dissertação (Mestrado). Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências Agroveterinárias.

ABSTRACT - The objective of this experiment was to evaluate the association of azaperone with two alpha-2-agonists agents, the dexmedetomidine and the xylazine, through the study of the hemodynamics, respiratory and metabolic alterations. 18 swines Dambread X MS 50 ancestry, healthy, young, male and female, weighing 17,3 kg (+/- 1,7) had been anesthetized with isofluorane for instrumentation. The dissection of the femoral artery was carried through, for arterial pressure measurement and blood collections. After the anesthesia recovering and conclued the preparation conclusion for the animals establishment monitoration, it has started the collection for the first sample parameters. Right after the obtention of the values named controls, the animals had been randomly divided in three groups of six animals each: GA (Azaperone 2 mg.kg + sodium Chloride - IM), GAD (Azaperone 2 mg.kg + Dexmedetomidine 3µg.kg - IM), GAX (Azaperone 2 mg.kg + Xylazine 2 mg.kg - IM). The following parameters had been measured during the procedures: FC, PAS, PAM, PAD, f, pH, PaO2, PaCO2, HCO3-, Hb, EB, In, K, SaO2, body temperature, blood glicose, sedation levels, muscular relaxation and stimulatons reply, collected with 15 minutes intervals up to 60 minutes of the association administration. Blood glucose levels was measured in the basal (M0) and the M60. For the statistics evaluation it was used the Analysis of Variance (ANOVA) and the test of Student Newman Keuls, for the hemodynamics and respiratory variables, A paired t test for the glicemy samples and the non-parametric Test of Kruskal-Wallis for sedation, muscular relaxation and the stimulatons reply, ($p \leq 0,05$). The FC had its values reduced in every group, however in the GAX there was a higher reduction. There wasn´t the two-phase effect on the arterial pressure, characteristic of the alpha -2-agonists agents. The PaO2, PaCO2 parameters, had only presented significant differences among the GAX moments, with reduction and addition of these values, respectively. pH, HCO3-, Hb, EB, had presented alterations with the presence of the alfa2-agonists agents in the association. The sedative effect of the proposal associations did not present significant difference statistics, however the GAX group had the highest scores. As to the muscular relaxation and the stimulatons reply, these had presented significance among the tested treatments. The other parameters had not differed statistically among the groups or the moments. The results allow to conclude that the administration of azaperone counterbalanced the characteristic hemodynamic effect of alfa2-agonists agents, the dexmedetomidine (3µg.kg) and xylazine (2mg.kg) through IM way had not produced very expressive hemodynamic variations, the proposal association did not produce significant clinical alterations in the acid-basic balance of the animals and the sedative parameters had been expressive in the group admistrated with xilazina.

Key words-: pre-medication, azaperone, alfa2-agonistas, swines.

1. INTRODUÇÃO

A espécie suína (*Sus scrofa domestica)*, reconhecida mundialmente pela sua importância na agropecuária mundial, é atualmente considerada também como um excelente modelo animal, sendo treinável, tratável e controlável, tornando-se uma espécie animal apropriada para experimentação. Além disso, suínos e humanos apresentam muitas similaridades incluindo tamanho, estrutura e órgãos internos, padrões alimentares (onívoros), enzimas gástricas, sistema endócrino e parácrino. Os suínos possuem ainda outras vantagens que podem resultar no acréscimo do uso desta espécie em futuros experimentos científicos, como o fato de uma fêmea adulta produzir em média 10 filhotes por parição, permitindo a experimentação científica entre animais de uma mesma cria reduzindo, assim, a variabilidade genética.

Os suínos apresentam um desafio especial para imobilização e anestesia. Um completo entendimento de sua resposta fisiológica para a contenção física, anestesia e cirurgia é essencial para um manejo seguro. O suíno é, sem dúvida, o animal doméstico mais incômodo para se conseguir uma imobilização satisfatória. A estrutura anatômica do suíno não permite uma fácil contenção manual, especialmente quando são maiores.

A contenção física associada com sedativos, tranqüilizantes e técnicas anestésicas locais são, em geral um método útil para procedimentos cirúrgicos simples. Esta técnica provê anestesia excelente e estável para procedimentos cirúrgicos prolongados ou complicados. Há

muitas situações nas quais a anestesia geral é necessária, havendo inúmeros agentes utilizados para este fim. Com o uso desses agentes injetáveis, um mínimo de equipamentos são requeridos, tornando o investimento menor. Para facilitar essa manipulação, se fazem necessárias associações de fármacos que aplicados por via intramuscular sejam capazes de produzir efeitos equivalentes à anestesia geral, facilitando então a manipulação para prosseguir o procedimento anestésico e cirúrgico.

Dentro os animais de produção, os suínos são os que apresentam a menor resposta à medicação pré-anestésica. O uso de tranqüilizantes e outros sedativos são considerados em duas situações: para reduzir o estresse durante transporte e como pré-medicação antes da indução anestésica. A medicação pré-anestésica é uma etapa essencial do manejo anestésico seguro. Utilizada apropriadamente, ela minimiza o estresse, a depressão cardiopulmonar e os efeitos prejudiciais associados com vários anestésicos intravenosos e inalatórios. Uma sedação efetiva se torna importante porque a restrição física no suíno ocasiona um aumento nos níveis plasmáticos de catecolaminas, predispondo o animal a disritmias cardíacas durante o procedimento anestésico.

O azaperone é um tranqüilizante da classe das Butirofenonas, que possui extenso uso em suínos. É um fármaco que produz tranqüilidade mental, diminui a atividade motora e aumenta o limiar para as respostas a estímulos externos (MUIR e HUBBEL, 2001). Não produz analgesia, mas potencializa o efeito de outros fármacos analgésicos. São efetivos para os suínos na tranqüilização requerida como pré-anestesia e na prevenção a lutas e canibalismo.

Os fármacos agonistas α2-adrenérgicos tem sido usados na prática veterinária por cerca de 30 anos desde a introdução da xilazina em 1962, são amplamente empregados, pois possuem efeito sedativo, analgésico, hipnótico e relaxante muscular, podendo ser usado isoladamente ou em associação com outros fármacos na anestesia intravenosa ou inalatória.

De todos os agonistas α2-adrenérgicos, somente a xilazina é amplamente utilizada na espécie suína, porém, nesta espécie, apresenta efeitos menos pronunciados de sedação se comparada as demais, quando utilizada isoladamente. Dessa forma, é comumente administrada em associação com outros fármacos, permitindo a potencialização de seus efeitos.

A dexmedetomidina, enantiômero dextrógiro da medetomidina, é um agonista α2-adrenérgico superseletivo que apresenta relação de seletividade entre os receptores alfa2:alfa1 de 1600:1 (VILLELA, NASCIMENTO JR e CARVALHO, 2003). Com o advento da dexmedetomidina, observa-se nitidamente a tendência de usá-la como adjuvante da anestesia geral e do mesmo modo como analgésico e sedativo. Embora apresente bons resultados pode, em muitas oportunidades, apresentar efeitos sedativos e/ou hemodinâmicos bastante pronunciados, podendo ser um fator de risco importante.

Existem inúmeros fármacos que podem ser utilizados para a pré-medicação nas diversas espécies. Porém, por ter na sua fisiologia um limiar reduzido a qualquer situação de estresse, o suíno necessita de uma associação balanceada que forneça além de uma tranqüilização favorável, estabilidade cardiovascular após a aplicação.

Assim, o presente estudo tem por objetivos avaliar a interação de duas classes de fármacos tranqüilizantes, as butirofenonas e os alfa2-agonistas para medicação pré-anestésica de suínos; estudar a possibilidade do agente butirofenônico contrabalançar os efeitos causados pelos alfa2-agonistas nos parâmetros cardiovasculares e hemodinâmicos; avaliar a sedação, relaxamento muscular e resposta a estímulos do protocolo proposto.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 AZAPERONE

O azaperone é um tranqüilizante neuroléptico da classe das butirofenonas muito utilizado em suínos. Seu nome químico é 4'-fluor-4-[4-(2-piridil)-1-piperazinil] butirofenon e sua fórmula molecular $C_{19}H_{22}FN_3O$ (EIAR, 1982). Seu mecanismo de ação é similar ao das fenotiazinas, mimetizando a ação do GABA. Eles previnem a modulação do ácido glutâmico na junção sináptica do sistema extrapiramidal. Os derivados butirofenônicos apresentam efeitos cardiovasculares que sugerem um bloqueio periférico do alfa-adrenoceptor, muito similar aos fenotiazínicos (TRANQUILLI e GRIMM, 1996).

A absorção do azaperone no local de aplicação é feita rapidamente após sua injeção, sendo metabolizado e aproximadamente 69% da dose administrada é excretada na urina e nas fezes, em forma de três metabólitos: azaperol, 5-hidroxi azaperone e 5-hidroxi azaperol sendo, sendo 56% pelos rins e 13% pelas fezes (EIAR, 1982).

Possui uma alta margem de segurança, sendo utilizado somente pela via intramuscular, pois causa excitação pela via intravenosa (CLARKE, 1969; MOON e SMITH, 1996) e segundo Framstad [199-], causando uma considerável hipotensão.

Em suínos, dentre as butirofenonas somente o azaperone tem sido eficaz, usualmente utilizado como pré-anestesia. Contudo, é bastante aplicado para prevenir o estresse na mistura

de grupos distintos desses animais. A dose intramuscular recomendada para pré-anestesia é de 2 mg/kg a 8 mg/kg (THURMONN, TRANQUILLI e BENSON, 1996).

Quando aplicado pela via intramuscular na dose de 1 mg/kg produz sedação, a 2,5 mg/kg reduz a agressão entre os animais e em 5 a 10 mg/kg produzem o bloqueio motor e imobilização (COX, 1973).

Em estudo de Nishimura et al (1993) os suínos que receberem azaperone 8 mg/kg - IM apresentaram um início de sedação suave com sinais de ataxia e sonolência em poucos minutos. Três dos seis animais vieram a decúbito lateral e o restante a decúbito ventral. Esses animais ficaram sob o efeito sedativo por 90 minutos.

A injeção de azaperone tanto pela via intramuscular como intravenosa leva a queda na pressão arterial. Isso ocorre em cinco a dez minutos após a injeção, e este estágio é demonstrado pela coloração rosa apresentada pelos suínos, presumivelmente pela vasodilatação cutânea (CLARKE, 1969). Nesse mesmo estudo observou-se uma fase de violenta excitação quando utilizado doses de 1,1 e 2,2 mg/kg - im. Essa excitação precedeu um aumento na pressão arterial, principalmente na dose de 2,2 mg/kg, quando o processo se iniciou 20 minutos após a injeção do fármaco e dez minutos após os sinais aparentes de sedação.

Segundo Orr, Manohar e Will (1976), o azaperone pela via intramuscular em doses de 0,54 a 3,5 mg/kg reduz a pressão arterial em 70 a 84% do valor basal e produz uma evidente hiperventilação (leve queda na $PaCO_2$).

A vantagem desse fármaco é a estimulação da respiração e a redução do requerimento de barbitúricos, por exemplo, em 50% segundo Hansen e Christiansen (1972) apud Framstad, [199-], produzindo ainda dilatação das veias permitindo um acesso mais fácil (FRAMSTAD, [199-]).

2.2 AGENTES α_2- AGONISTAS

Os fármacos α2-adrenérgicos foram sintetizados no início da década de 60 e utilizados na prática clínica inicialmente como descongestionantes nasais e, posteriormente, como agentes anti-hipertensivos. Com o surgimento dos inibidores da enzima conversora da angiotensina e dos antagonistas α2-adrenérgicos mais seletivos, seu uso passou a ser menos difundido, sendo, então, classificados como drogas de terceira linha para tratamento de hipertensão arterial. Estudos subseqüentes mostraram que esse grupo farmacológico também apresentava atividade analgésica, sedativa e ansiolítica, surgindo interesse no seu emprego em Anestesiologia (VILLELA e NASCIMENTO JR, 2003). Os α_2-adrenoceptores são uma subclassificação distinta da família de receptores adrenérgicos. Estes receptores e seus agonistas representam boa opção para o anestesista, pois eles provem analgesia, sedação, hipnose, relaxamento muscular e controle da hipertensão (DAUNT e VAN POZNACK, 1992; THURMON, TRANQUILLI e BENSON, 1996).

Os agentes α2-adrenérgicos são potentes agonistas dos receptores adrenérgicos, quando administrados em cães e gatos produzem sedação dose-dependente, analgesia, alterações significantes no sistema cardiovascular, principalmente por estimulação de receptores centrais. O sistema pulmonar, gastrintestinal e endócrino também é afetado. Sintomas adversos como emese, contrações musculares e hipotermia são observados (CULLEN, 1996), ainda ocorre hipertensão inicial seguida de hipotensão e bradicardia (RANDS, REYNOLDS e PRIEST, 1996).

As principais ações de todos os α2-adrenérgicos são similares, produzindo bradicardia, arritmias cardíacas, hipertensão inicial seguida de prolongada hipotensão, decréscimo no débito cardíaco e depressão respiratória. Para a clínica, esses agentes produzem sedação e analgesia, sendo utilizados principalmente como pré-medicação anestésica. As diferenças nos

receptores específicos entre os α2-adrenérgicos resultam em características diferentes para cada agente, particularmente com respeito ao seu tempo de ação, sedação e propriedades analgésicas; seus efeitos cardiopulmonares são similares quando doses equipotentes são administradas (ENGLAND e CLARKE, 1996).

Em todas as espécies os alfa2-agonistas induzem sedação e analgesia dose-dependente. Em geral altas doses produzem grande e intensa sedação até um limite máximo. Incrementos nessas doses levam a um aumento somente no tempo de ação (MOENS, 2000). A ativação dos receptores α_2-adrenérgicos no SNC, com a diminuição dos níveis de noradrenalina, acredita-se ser a causa do efeitos sedativo-hipnótico desses fármacos agonistas nestes receptores (BAGATINI, et al 2002).

Através da ativação dos receptores α2-adrenérgicos, intensa resposta analgésica é produzida, pelo envolvimento dos receptores supra-medular e medular, incluindo ativação dos receptores $alfa_2$ pós-sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas, dos neurônios colinérgicos, e da liberação de óxido nítrico e de encefalinas (JALONEN et al., 1997). O efeito analgésico dessa classe é sempre menor que o sedativo. A duração do efeito analgésico está restrita a 30 minutos para a xilazina e uma hora para aqueles de nova geração (BAGATINI, et al 2002).

2.2.1 Xilazina

Thurmon, Tranquilli e Benson (1996), citam que somente a xilazina é amplamente utilizada em suínos. Porém, o potente efeito sedativo que o fármaco apresenta nas demais espécies não é observado na espécie suína. Após injeção, a sedação é somente aparente, pois a resposta do animal a manipulação é muito rápida. Gómez de Segura et al (1997), em experimentos com suínos de dois a seis meses de idade, descrevem a ocorrência de excitação

com vocalização sem o aparecimento de sedação evidente com as diferentes doses utilizadas. A xilazina não é recomendada para ser utilizada sozinha em suínos, mas a combinação com outro agente sedativo ou agente anestésico traz efeitos mais satisfatórios, tais como diazepam e cetamina (BAUCK, 1984).

Quando aplicada pela via intravenosa em bolus, a xilazina induz bradicardia e um curto período de hipertensão (5-10minutos) seguido por longa ação de queda na pressão arterial e no débito cardíaco. Esta queda está entre um quarto a um terço do valor inicial, sendo este efeito observado em todas as espécies (DAUNT e VAN POZNACK, 1992; TURMON, TRANQUILLI e BENSON, 1996; MOENS, 2000). Conforme Gleed (1987), os agentes α2- adrenérgicos causam bradicardia, decréscimo do débito cardíaco e acréscimo na pressão venosa central. Após a administração, há um aumento transitório da pressão arterial e contratilidade do miocárdio seguido de hipotensão e queda da contratilidade cardíaca. Paddleford (2001) cita, além da bradicardia, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular primário e secundário, dissociação atrioventricular e arritmia sinusal acentuada.

Através da ativação dos α_{2-} adrenoceptores pré-sinápticos, nas terminações nervosas periféricas, ocorre inibição da exocitose da noradrenalina, o que explica, de certo modo, o efeito de hipotensão arterial e bradicardia decorridos da ativação desses receptores. Já a ativação dos receptores α_2 do centro vasomotor, no SNC, diminui o efluxo simpático, com diminuição progressiva das catecolaminas circulantes, potencializando, com isto, a atividade nervosa parassimpática e, conseqüentemente, causando diminuição da pressão arterial (BAGATINI et al, 2002). Em contraste com o efeito hemodinâmico observado após a aplicação IV, por via im a resposta é reduzida devido ao baixo pico plasmático atingido e a menor estimulação dos α_{2-}adrenoceptores (MAZE e TRANQUILLI, 1991).

Os efeitos cardiopulmonares produzidos pelo α_{2-}adrenérgico xilazina em suínos, foram observados por Trim e Gilroy (1985), sendo esses efeitos: bradicardia significante, débito

cardíaco (DC) e pressão parcial de oxigênio (PaO2) reduzidas nos primeiros 30 minutos e 10 minutos, respectivamente, e resistência vascular total aumentada. Já Tendillo et al (1996), em estudos sobre os efeitos cardiopulmonares e analgésicos de três agentes alfa 2-agonistas, incluindo a xilazina, demonstraram também bradicardia significante, redução do índice cardíaco com a xilazina nos primeiros cinco a 10 minutos após injeção, mas não encontraram alterações significativas na $PaCO_2$, PaO_2 e pH sanguíneo.

A freqüência respiratória reduz com a administração das doses clínicas recomendadas para xilazina, os valores de pH arterial, $PaCO_2$ e PaO_2 não sofrem alterações em cães e gatos, sendo pouco alterados em eqüinos. Em ovinos ocorre um decréscimo na PaO_2, após a aplicação de xilazina (MOENS, 2000). Em alguns animais ocasiona pequena ou nenhuma depressão respiratória, enquanto em outros diminui acentuadamente a freqüência e a profundidade respiratória (PADDLEFORD, 2001). Já de acordo com Hayashi e Maze (1993), Selmi et al (2003) e VIllela e Nascimento Jr (2003), não promove depressão respiratória importante, assim como os demais fármacos desta classe, além de também, segundo Takrouri et al (2002), não tem se relatado efeitos depressores nos valores de gases sanguíneos.

Entre outros efeitos causados pela xilazina em todas as espécies, está uma hipoinsulinemia e hiperglicemia transitória. Os níveis de glicose são aumentados pelos α_2-adrenoceptores por uma estimulação dos receptores pós-sinápticos das células β do pâncreas (CULLEN, 1996), mas não determinam hiperglicemia importante.

2.2.2. Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é um D-isômero com alta especificidade por receptores α_2 (10 vezes mais, quando comparada a xilazina), que somada a levomedetomidina, o L-isômero, produz a mistura racêmica conhecida por medetomidina (BALDO e NUNES, 2003), sendo

um fármaco α_2-adrenérgico derivado imidazólico, de caráter lipofílico, com maior afinidade pelos receptores α_2-adrenérgicos que o fármaco protótipo do grupo, a clonidina (MATO et al, 2002). Trata-se de um fármaco altamente seletivo para os receptores α_2 (BAGATINI et al, 2002), apresentando relação de α_2 para α_1 de 1600:1 (VICKERY et al., 1988), é 7 vezes mais seletivo para os receptores α_2 do que a clonidina (TAKROURI et al., 2002).

O mecanismo de ação da dexmedetomidina dá-se pelo acoplamento aos receptores alfa2, principalmente pós-sinápticos e respectiva ativação das proteínas-G (proteínas ligadas à guanina) que agem diretamente nos canais iônicos de potássio aumentando sua condutância e hiperpolarizando a célula nervosa (BHANA, GOA e MCCLELLAN, 2000 apud BALDO e NUNES, 2003).

A farmacocinética desse fármaco foi descrita por Mato et al (2002) e Aantaa et al (1990) apud Baldo e Nunes (2003), em pacientes hígidos com administração de dose única de 0,5 a 1,5 µg/kg por via im, e obtendo um pico plasmático em 1,6 a 1,7 horas, com vida média de eliminação de 1,6 a 2,4 horas, depuração plasmática total de 0,7 a 0,9 l/h/Kg e um volume de distribuição aparente de 2,1 a 2,6 l/kg.

O metabolismo da dexmedetomidina é principalmente hepático, mediante reações de hidroxilação e N-metilação, sendo eliminado por via renal em 95% na sua forma conjugada (MATO et al, 2002). Segundo Bhana, Goa e McClellam (2000) apud Baldo e Nunes (2003), a dexmedetomidina inibe o sistema enzimático do citocromo P450 *in vitro*, de modo reversível, demonstrando pouco potencial desta em interagir com outros fármacos metabolizados por tal via enzimática.

Em voluntários sadios, a dexmedetomidina decresce em até 90% a concentração plasmática das catecolaminas, promove sedação, hipnose e analgesia. Em pacientes cirúrgicos, a dexmedetomidina reduz o requerimento de anestésicos opióides, mantém maior

estabilidade hemodinâmica e diminui o consumo de analgésicos e sedativos no pós-operatório (VILLELA, NASCIMENTO JR e CARVALHO, 2003).

Os efeitos respiratórios causados após a administração da dexmedetomidina iv ou im, usualmente reduzem a freqüência respiratória, mas causam mínimos efeitos nos valores hemogasométricos (KRAMER, 1996). Já para Kersten et al (1993), o uso da dexmedetomidina como pré-medicação produz mínima depressão respiratória, reduz o requerimento de anestésicos e promove estabilidade hemodinâmica intraoperatória.

Os efeitos sedativos do fármaco são mediados centralmente no *locus coerules* onde se encontram uma grande quantidade de receptores do tipo alfa2-adrenérgicos. Sendo assim, os nervos presentes pela transmissão do estímulo ao córtex cerebral e sistema límbico tornam-se hiperpolarizados inibindo o impulso e conseqüentemente produzindo sedação (CULLEN, 1996). Os efeitos, tanto desejáveis quanto adversos, são dependentes da dose. Assim doses maiores de dexmedetomidina produzem sedação mais profunda e prolongada, porém com efeitos adversos mais pronunciados (CORTOPASSI e FANTONI, 2002).

Segundo Kamibayashi e Maze (2000), baixas doses de dexmedetomidina têm efeito predominantemente simpatolítico, pela habilidade de bloquear o nervo simpático do sistema nervoso autônomo, sendo mediada pelo subtipo do receptor α_{2A}-adrenérgico; doses altas ativam os receptores adrenérgicos do tipo α_{2B} na musculatura lisa dos vasos causando hipertensão.

Suas ações cardiovasculares se devem a estimulação de receptores α_2 medulares cerebrais e também periféricos. O aumento inicial da pressão arterial com a administração da dexmedetomidina deve-se ao estímulo de receptores pós-sinápticos de localização vascular periférica, sendo a queda da freqüência de origem reflexa por estimulação dos barorreceptores e posteriormente será devido a uma depressão simpática de origem central (MATO et al, 2002).

Por ser um fármaco inovador no que diz respeito à sedação e analgesia, a dexmedetomidina caracteriza-se por oferecer um sinergismo com os demais fármacos anestésicos comumente utilizados, apresentando uma baixa incidência de efeitos colaterais e mínima depressão respiratória (BAGATINI et al, 2002).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Hospital de Clínica Veterinária Prof. Lauro Ribas da Universidade do Estado de Santa Catarina – (UDESC), com animais provindos do Projeto de Suinocultura da mesma Instituição.

O presente estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética e do Bem Estar Animal desta Instituição, conforme protocolo nº 129/04.

Foram empregados, 18 suínos da linhagem Dambread X MS50 (Padrão Light), com idade média de 50 dias, machos e fêmeas, pesando 17,3 kg (±1,7). Os animais foram submetidos a exame clínico completo sendo descartados aqueles portadores de qualquer anomalia que pudesse interferir no andamento do estudo.

Os animais adquiridos foram alojados em baias coletivas (3,10 X 2,00 m) em grupos de seis animais cada, alimentando-se com ração comercial para suínos em crescimento e água "*ad libitum*".

Após período de ambientação de 15 dias, os animais foram manejados pela equipe que realizou o experimento, sendo transportados até a sala de realização do procedimento, manipulados e colocados sobre a mesa com o intuito de reduzir o estresse inerente a esta espécie. Cada animal foi submetido ao protocolo experimental apenas uma vez.

Um jejum alimentar mínimo de 12 horas e hídrico de seis horas foi realizado antes de serem submetidos à anestesia para o experimento.

Inicialmente os animais foram submetidos ao período de instrumentação, que constava de anestesia inalatória[1] com agente volátil isofluorano[2] em vaporizador universal com fluxo de oxigênio de 30 a 60ml/kg, por meio de máscara facial. Uma vez que se encontravam em plano de anestesia, os animais foram posicionados em decúbito lateral e realizou-se a dissecação da artéria femoral. A canulação da artéria foi feita com sonda uretral nº 6 que após posicionada em sentido cranial foi acoplada a agulha 40x12 e ao adaptdator PRN[3]. Procedeu-se o preenchimento com solução salina heparinizada e fixação dessa sonda, feita com utilização de protetor de agulha e posterior sutura na pele do animal.

Com a instrumentação realizada, os animais foram recuperados da anestesia, esperando-se por um período de 30 minutos para início do experimento.

Após a recuperação da anestesia e concluída a preparação para o estabelecimento da monitoração do animal, procedeu-se à coleta da primeira amostra de sangue e foram avaliados os seguintes parâmetros: freqüência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial média, pressão arterial diastólica, freqüência respiratória, pH, pressão parcial de oxigênio, pressão parcial de dióxido de carbono, bicarbonato arterial, hemoglobina, excesso de bases, sódio, potássio, saturação de oxihemoglobina, temperatura corporal retal, cutânea e glicemia. Imediatamente após a obtenção dos valores denominados controle, os animais foram alocados aleatoriamente em três grupos:

GA (n=06): Azaperone[4] (2 mg/kg - im) + **Cloreto de sódio 0,9%**[5] (0,5 ml – im) – mesma seringa.

GAD (n=06): Azaperone (2 mg/kg - im) + **Dexmedetomidina**[6] (3µg/kg - im) – mesma seringa.

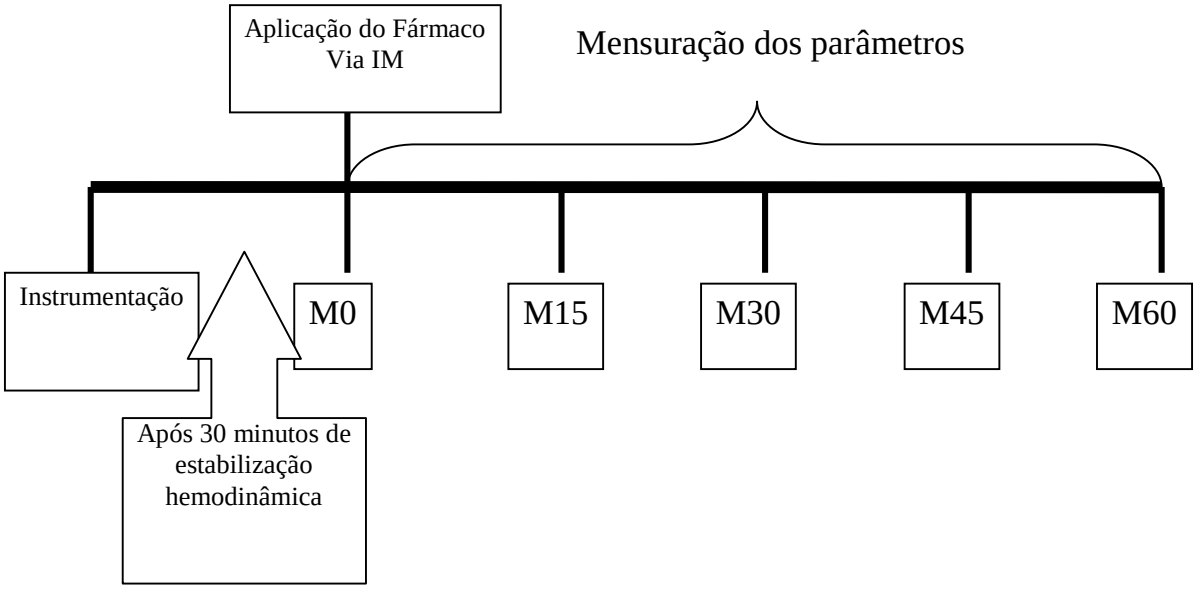
---

[1] Aparelho de Anestesia Inalatória – TAKAOKA KT-10 – K TAKAOKA – São Paulo, Brasil.
[2] Isoforine: Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda Itapira, SP.
[3] BD PRN Adapter – Becton, Dickinson de México, S.A. de C.V., México
[4] Suicalm – Azaperone 40 mg/ml. Janssen Pharmaceutica. Beerse, Bélgica.
[5] Solução Fisiológica Cloreto de Sódio 0,9%. Laboratório Sonobiol Ltda. Pouso Alegre – MG, Brasil.
[6] Precedex - Cloridrato de Dexmedetomidina. 100µg/ml. Abbott Laboratórios de Brasil Ltda. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

GAX (n=06): Azaperone (2 mg/kg - im) + **Xilazina**[7] (2 mg/kg - im) – mesma seringa.

A aplicação dos fármacos após a coleta dos valores basais procedeu-se de forma simples cega, pela via im na região alto cervical. Os tempos de avaliação dos parâmetros relacionados foram:

- valor basal (M0): 30 minutos após a recuperação da anestesia inalatória, com obtenção dos valores controle e aplicação dos fármacos;
- M 15: 15 minutos após o M0;
- M 30: 30 minutos após M0;
- M 45: 45 minutos após M0;
- M 60: 60 minutos após M0.



Os seguintes parâmetros foram mensurados por monitor multiparamétrico[8]: FC, SaO_2, TR por sensor de temperatura posicionado no reto dos animais, TC por sensor de temperatura posicionado na região da nuca dos animais, avaliação invasiva de PAS, PAM e PAD por transdutor[9]. A *f* (movimentos/minuto) foi obtida por observação do movimento costo-abdominal com o animal posicionado em decúbito lateral sobre a mesa. A coleta de sangue

[7] Sedazine – Cloridrato de Xilazina 10%. Fort Dodge Laboratories, Inc., Fort Dodge.
[8] Spacelabs Medical Multiparamétrico 90496 – USA.

arterial para obtenção dos valores de PaO_2, $PaCO_2$, pH, K, Na, HCO_3^- e Hb foi realizada pela própria sonda de mensuração da pressão arterial invasiva. As amostras foram coletadas em seringas heparinizadas, anaerobicamente na quantia de 0,5 ml de sangue. O exame de cada amostra foi realizada imediatamente após a coleta no analisador de pH e gases sangüíneos[10]. A glicemia foi mensurada com o auxílio do Aparelho Portátil[11]. Os dados não-paramétricos de sedação, relaxamento muscular e resposta a estímulos foram avaliados com base em escores de escalas encontradas na literatura (Quadro 1).

Quadro 1 - Escores utilizados para obtenção de valores de sedação, relaxamento muscular e resposta a estímulos

Score	Critério
Sedação	
0	Sem sedação
1	Sedação leve (decúbito, cabeça baixa, reflexo palpebral presente, posição normal do globo).
2	Sedação moderada (decúbito, cabeça baixa, reflexo palpebral moderado, rotação parcial do globo).
3	Sedação profunda (decúbito, cabeça baixa, reflexo palpebral ausente, rotação ventromedial do globo).
Relaxamento Muscular	
0	Tônus mandibular e de membros normal.
1	Suave (resistência na flexão do membro ou na abertura da boca).
2	Moderado (baixa resistência na flexão do membro ou na abertura da boca).
3	Profundo (sem resistência na flexão do membro ou na abertura da boca).
Resposta a estímulos	
0	Resposta normal.
1	Leve (reage a estímulos com os olhos e o corpo).
2	Moderado (reage a estímulos com olhos e mas não mexe o corpo).
3	Profundo (sem movimento).

Fonte: CORNICK e HARTSFIELD, 1992. Adaptado pelo autor para a espécie suína.

A análise estatística dos dados foi realizada através de programa computacional, Sigma Stat for Windows Versão 3.0.1, SPSS Inc. 2003. Os dados paramétricos obtidos neste estudo, foram avaliados por médias entre grupos dentro de cada tempo, submetidos à análise

[9] OHMEDA – DTX Plus Pressure Transducer System (Model DT-12) – Singapura.
[10] Rapidlab 348 – Bayer – São Paulo, SP, Brasil.

de variância de uma via com repetições múltiplas (ANOVA) e as diferenças encontradas, foram avaliadas através do Teste de Student Newman Keuls.

Para a análise das médias entre tempos, dentro de cada grupo, os dados foram submetidos à análise de variância de uma via (ANOVA), e para a avaliação das diferenças encontradas se utilizou o Teste de Student Newman Keuls.

O parâmetro glicemia mensurado no M0 (basal) e no M60 (60 minutos) foi analisado com o Teste t pareado. Os escores referentes à sedação, relaxamento muscular e resposta a estímulos foram avaliados pelo Teste não-paramétrico Kruskal-Wallis ANOVA por Ranks e para os valores com significância estatística foi utilizado o Teste de Student Newman Keuls, sendo que estes dados foram avaliados somente entre grupos.

As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p \leq 0,05$.

[11] Accu-Chek® Advantage II/Sensor Comfort Glucose – Roche Diagnostics Gmbh, Mannheim, Germany.

4. RESULTADOS

4.1 Sedação, Relaxamento muscular e Resposta a estímulos

Os parâmetros de sedação, relaxamento muscular e resposta a estímulos foram avaliados através de escores atribuídos de acordo com as reações de cada animal, conforme Quadro 1.

Com relação a sedação, não houve diferença estatisticamente significativa entre grupos, porém o GAX foi aquele que recebeu valores mais altos, com 66% dos animais recebendo escore 2 (moderado) para este parâmetro. No GA e GAD todos os animais obtiveram scores que demonstraram uma sedação leve, principalmente por manter o decúbito lateral na mesa e a posição centralizada do globo ocular.

O relaxamento muscular apresentou alterações significativas no M30 e M45 do GAX em relação aos outros grupos, sendo que 66% também apresentaram maior relaxamento muscular neste grupo, com dois animais apresentando relaxamento muscular profundo, sendo um animal nos primeiros 30 minutos do experimento e o outro nos últimos 30 minutos, enquanto o GA e GAD apresentaram escore 0 (normal) em 83% de seus integrantes.

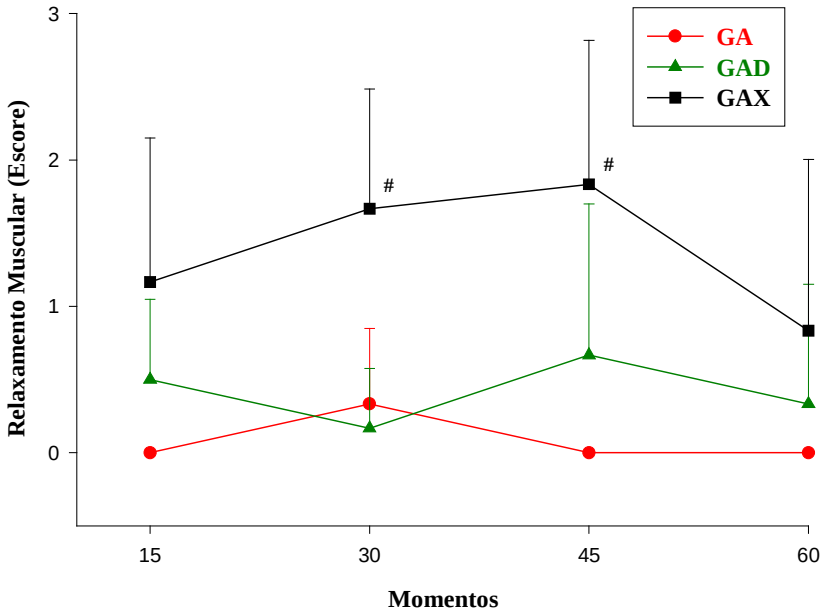


Figura 01 – Variações do Relaxamento muscular (escore), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. # Significativamente diferente de GA e GAD.

Na resposta a estímulos dos animais, observou-se diferença do M15 ao M45 no GAX em relação ao GA e do M15 a M30 para o GAD. Os animais do GAX apresentaram nível de resposta leve em 48% dos animais e moderada em 32% desses, esta resposta foi mais profunda apenas em um animal, o mesmo que apresentou os maiores scores de avaliação, mas nenhum animal reagia a pequenos estímulos sonoros. Somente no M45 do GAD, ocorreu diferença significativa deste grupo em relação ao GA.

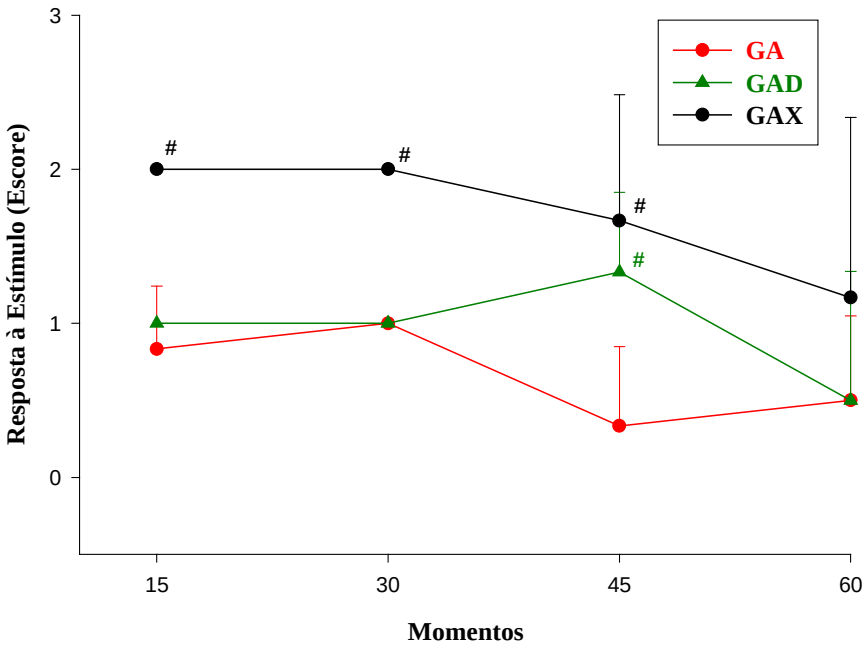


Figura 02 – Variações da Resposta a estímulos (escore), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. # Significativamente diferente de GA e GAD.

4.2 Freqüência Cardíaca (FC)

Houve diferença significativa na avaliação da FC entre o grupo GAX comparando-se aos grupos GA e GAD em cada momento, os valores médios de FC foram inferiores no GAX a partir do M15 até o M60 em comparação ao GA e GAD.

Na avaliação entre tempos, houve diferença significativa nos três grupos, com redução dos valores médios de FC do M15 ao M60 em relação ao momento basal (M0).

4.3 Freqüência respiratória (*f*)

Não houve diferenças significativas entre os grupos dentro de cada momento, bem como, entre os momentos dentro de cada grupo.

4.4 Temperatura Corporal Retal (TR)

Não houve diferenças significativas entre os grupos dentro de cada momento, bem como, entre os momentos dentro de cada grupo. A temperatura retal média entre os grupos foi de 39,4° C, sendo que o GAD apresentou um valor superior em relação aos demais.

4.5 Temperatura Corporal Cutânea (TC)

Não houve diferenças significativas entre os grupos dentro de cada momento, bem como, entre os momentos dentro de cada grupo. Os três grupos apresentaram valores estáveis de temperatura cutânea, sendo que o GA foi o que apresentou os valores mais altos, de 37,2° C e a média entre os grupos foi de 36,4° C.

Tabela 01 - Variações da FR (batimentos/min) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão.

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	146,1	140,0*	127,0*	102,2*	119,1*
	±7,1	±10,5	±15,3	±10,6	±4,2
GAD	150,1	128,8*	122,3*	110,4*	114,3*
	±10,6	±11,8	±11,3	±8,0	±12,2
GAX	146,8	108,3*#	99,6*#	97,3*#	99,8*#
	±12,1	±19,6*	±10,9	±9,8	±11,8

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina. * Difere de M0, Teste de Student Newman Keuls (p> 0,05). # Significativamente diferente de GA e GAD, Student Newman Keuls (p> 0,05).

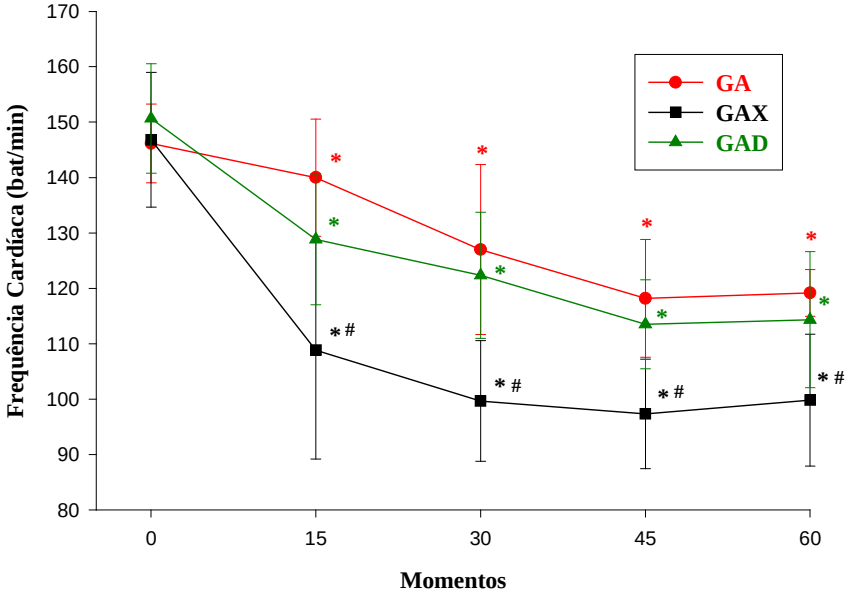


Figura 03 – Variações da FC (bat.min), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0. # Significativamente diferente de GA e GAD.

Tabela 02 - Variações da freqüência respiratória (movimentos/min) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão.

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	54,6	50,00	50,66	43,42	50,00
	±20,96	±15,94	±27,67	±35,11	±38,84
GAD	46,66	43,33	46,66	46,66	43,33
	±12,30	±17,23	±21,41	±26,86	±21,41
GAX	55,33	44,66	44,67	44,0	44
	±10,55	±16,28	±10,91	±16,28	±17,15

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina.

Tabela 03 - Variações na temperatura retal (ºC) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão.

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	38,63	38,53	38,53	38,53	38,84
	±2,79	±2,17	±1,86	±3,02	±2,05
GAD	38,83	38,67	38,47	40,95	38,33
	±0,60	±0,42	±0,30	±0,77	±0,30
GAX	38,75	38,62	38,48	38,18	38,15
	±0,54	±0,87	±0,88	±0,88	±0,82

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina.

Tabela 04 - Variações na temperatura cutânea (ºC) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão.

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	35,68	36,18	36,18	36,18	35,26
	±1,27	±1,14	±0,52	±0,56	±0,86
GAD	36,22	36,72	36,92	36,68	35,52
	±1,91	±0,72	±0,94	±1,08	±0,94
GAX	35,57	36,13	35,43	35,92	35,48
	±0,97	±1,03	±1,03	±1,03	±1,24

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina.

4.6 Pressão Arterial Sistólica (PAS)

Na avaliação entre grupos dentro de cada momento, houve uma redução significativa nos três grupos, sendo que no GAX esta redução foi menor em relação aos valores encontrados no GA e GAD, em M30 e M45. Na avaliação entre os momentos dentro de cada grupo, a redução foi significativa do M15 ao M60 em relação ao basal nos GA e GAD, já no GAX a diferença ocorreu somente no M15 e M60 em relação ao basal.

4.7 Pressão Arterial Média (PAM)

Na avaliação entre grupos dentro de cada momento, houve um aumento significativo no GAX em relação ao GA no M45. Na avaliação entre os momentos dentro de cada grupo, ocorreu uma redução nos valores em todos os grupos do M15 ao M60 em relação ao basal

4.8 Pressão Arterial Diastólica (PAD)

Na avaliação entre grupos dentro de cada momento, não houve diferença significativa, já entre os momentos dentro de cada grupo, houve diferença significativa do M15 ao M60 em relação ao basal em todos os grupos. Nas duas situações, entre grupos e momentos, o GA apresentou valores menores que o GAD a GAX.

Tabela 05 - Variações na pressão arterial sistólica (mmHg) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	110,8	94,6*	87,8*	90,6*	93,8*
	±14,3	±15,1	±7,3	±9,3	±2,8
GAD	123,5	101,0*	96,8*	95,0*	97,8*
	±13,9	±10,1	±9,8	±8,8	±9,2
GAX	117,3	107,6*	111,0#	110,5#	107,5*
	±6,7	±16,4	±12,9	±14,9	±15,2

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina. * Difere de M0. # Significativamente diferente de GA e GAD.

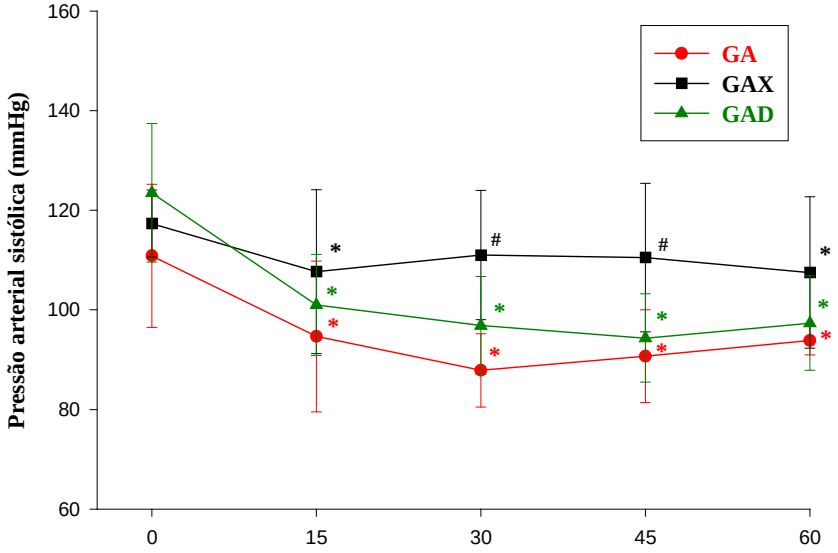


Figura 04 – Variações da PAS (mmHg), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0. # Significativamente diferente de GA e GAD.

Tabela 06 - Variações da pressão arterial média (mmHg) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão.

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	94,0	73,0*	67,5*	66,66*	72,1*
	±10,9	±11,8	±8,19	±11,5	±6,1
GAD	98,3	82,1*	76,5*	74,3*	78,5*
	±6,8	±8,5	±10,0	±4,2	±9,0
GAX	99,5	84,0*	83,5*	82,5*#	83,6*
	±6,9	±15,6	±13,7	±12,5	±12,5

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina. * Difere de M0. # Significativamente diferente de GA.

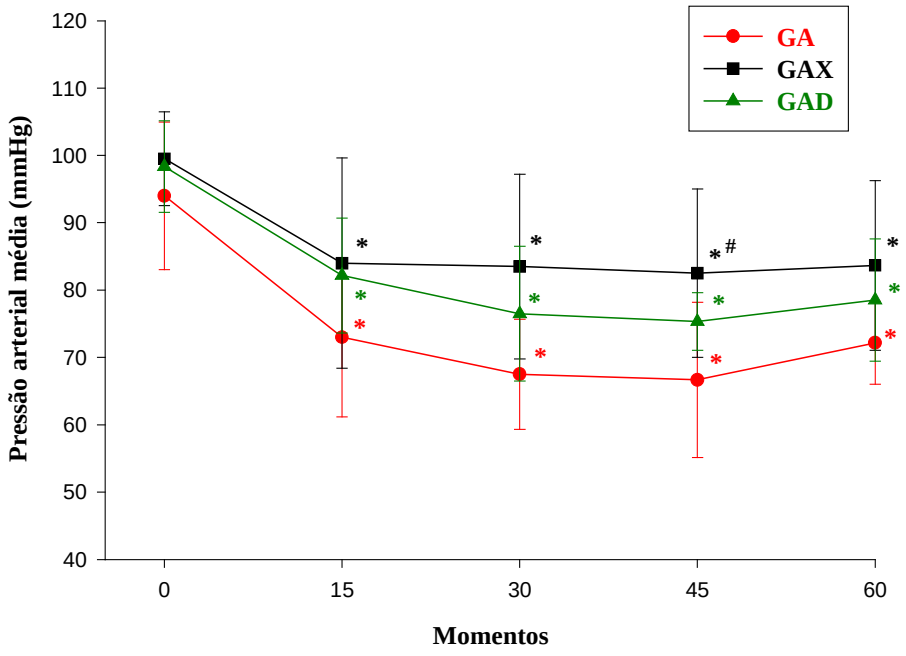


Figura 05 – Variações da PAM (mmHg), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0. # Significativamente diferente de GA.

Tabela 07 - Variações na pressão arterial diastólica (mmHg) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão.

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	80,1	58,1*	53,0*	54,33*	58,5*
	±13,7	±11,1	±9,4	±9,3	±7,2
GAD	84,8	71,0*	62,3*	66,0*	65,8*
	±5,1	±6,2	±9,8	±6,4	±9,5
GAX	86,8	68,3*	68,3*	67,3*	70,3*
	±7,6	±15,6	±11,1	±11,6	±11,1

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina. * Difere de M0.

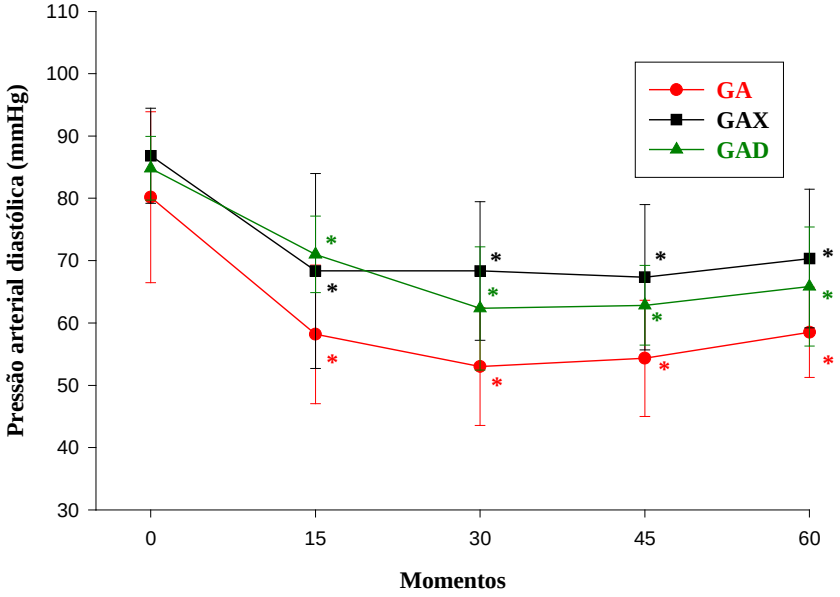


Figura 06 – Variações da PAD (mmHg), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0.

4.9 Pressão parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$)

Não houve diferença significativa entre os três grupos em nenhum dos momentos do estudo. Na avaliação entre momentos dentro de cada grupo o GAX apresentou uma alteração em relação ao basal em todos os momentos das avaliações.

4.10 Pressão parcial de oxigênio (PaO_2)

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos dentro de cada momento. Entre os momentos dentro de cada grupo, houve diferença do M15 ao M45 em relação ao basal no GAX.

4.11 Saturação de oxihemoglobina (SaO_2)

Houve diferença significativa na avaliação da SaO_2, os valores médios foram inferiores no GAX no M15 em comparação ao GA e GAD. Na avaliação entre os momentos dentro de cada grupo, houve diferença significativa no M15 do GAX em relação ao M0 (basal).

Tabela 08 - Variações na pressão parcial de dióxido de carbono (mmHg) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão.

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	32,9	32,3	35,7	33,6	34,8
	±5,4	±6,4	±5,0	±5,3	±3,3
GAD	30,5	33,2	33,1	35,3	38,8
	±6,7	±4,5	±4,3	±2,7	±2,9
GAX	32,6	37,3*	38,6*	38,8*	39,0*
	±5,4	±4,0	±3,0	±3,3	±3,3

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina. * Difere de M0.

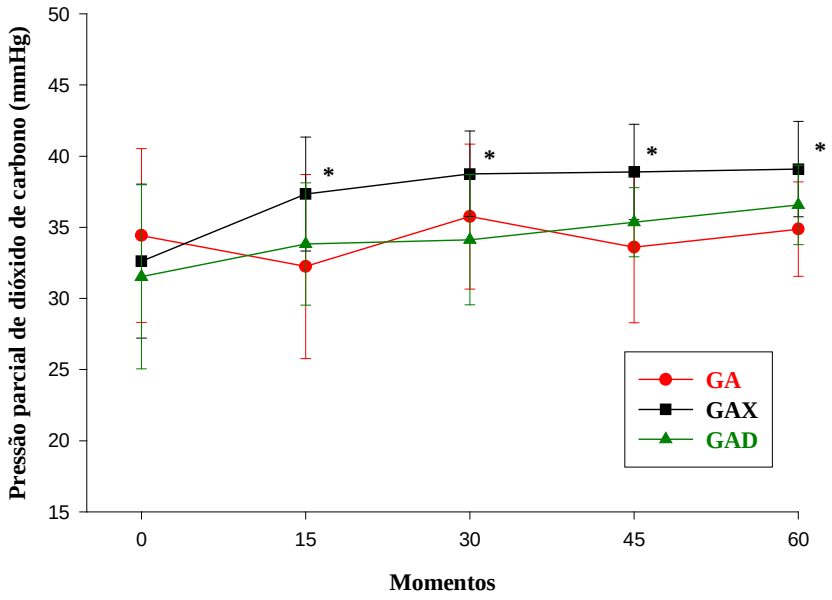


Figura 07 – Variações da $PaCO_2$ (mmHg), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0.

Tabela 09 - Efeitos da pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina na PaO_2 (mmHg) de suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão.

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	84,0	86,7	86,0	70,0	84,6
	±5,8	±16,5	±9,4	±9,7	±5,9
GAD	90,5	86,9	85,4	72,8	82,6
	±10,6	±5,9	±10,5	±9,5	±6,6
GAX	89,1	75,9*	77,9*	79,5*	81,2
	±6,4	±9,9	±6,9	±6,0	±13,5

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina. * Difere de M0, Teste de Student Newman Keuls (p> 0,05).

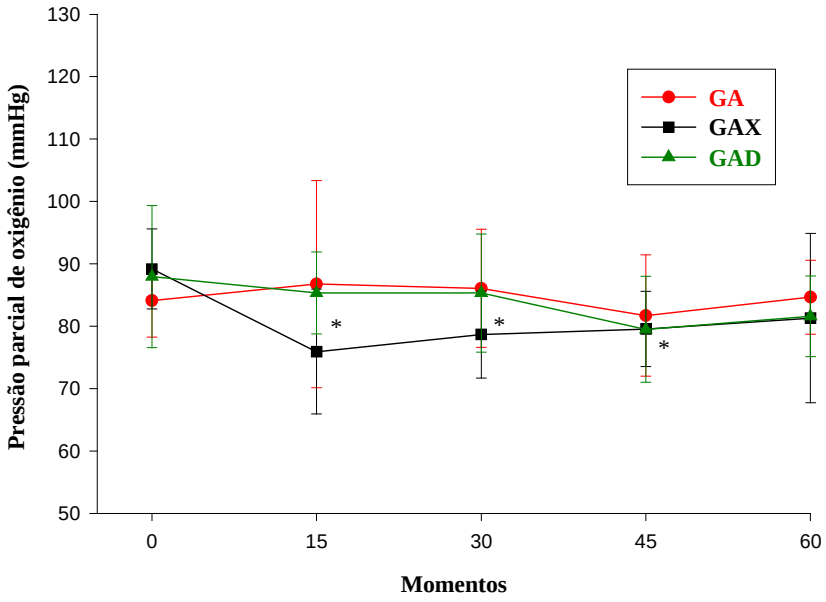


Figura 08 – Variações da PaO_2 (mmHg), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0.

Tabela 10 - Variações na saturação de oxihemoglobina (%) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão.

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	96,2	96,7	96,4	96,2	96,7
	±0,5	±0,9	±0,8	±1,2	±0,3
GAD	95,9	96,4	96,5	93,2	96,4
	±1,0	±0,5	±0,9	±0,8	±0,5
GAX	96,6	94,5*#	95,4	95,7	95,8
	±0,3	±2,0*	±0,8	±0,3	±1,3

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina. * Difere de M0. # Significativamente diferente de GA e GAD.

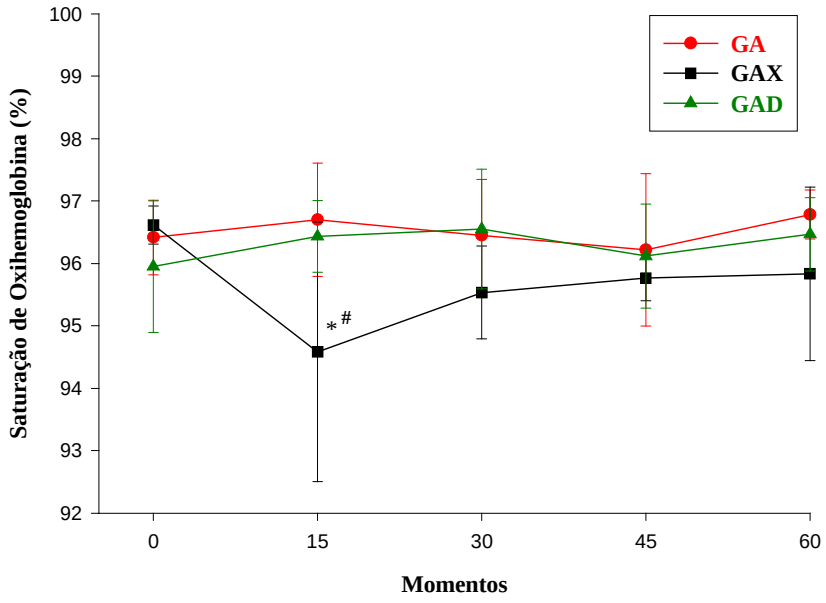


Figura 09 – Variações da SaO_2 (%), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0. # Significativamente diferente de GA e GAD.

4.12 Potencial de Hidrogênio (pH)

Os valores médios de pH não apresentaram variações significativas entre os grupos. Entre momentos dentro dos grupos se observou diferença significativa no GAD em todos os tempos relacionados ao basal.

4.13 Bicarbonato arterial (HCO_3^-)

Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos momentos do estudo, assim como entre os momentos dentro do GA. No GAD e GAX houve alteração nos valores médios de HCO_3^- em todos os momentos relacionados ao basal (M0).

4.14 Excesso de Bases (EB)

Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos momentos do estudo, de mesma forma entre os momentos dentro do GA. Entre os momentos dentro do GAD houve aumento nos valores médios de EB nos momentos do M15 ao M60 em relação ao momento basal (M0); no GAX essa diferença ocorreu somente do M30 ao M60.

4.15 Hemoglobina (Hb)

Não houve diferença significativa entre os grupos estudados em nenhum dos momentos, assim como na avaliação entre momentos dentro de cada grupo no GA. Os valores médios de Hb (g/dl) observados no estudo nos grupos GAD e GAX apresentaram redução em todos os momentos a partir do basal.

Tabela 11 - Variações no pH após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão.

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	7,47	7,48	7,48	7,49	7,50
	±0,02	±0,03	±0,02	±0,02	±0,01
GAD	7,42	7,48*	7,49*	7,50*	7,50*
	±0,09	±0,02	±0,01	±0,01	±0,01
GAX	7,45	7,46	7,47	7,47	7,47
	±0,05	±0,03	±0,01	±0,02	±0,01

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina. * Difere de M0.

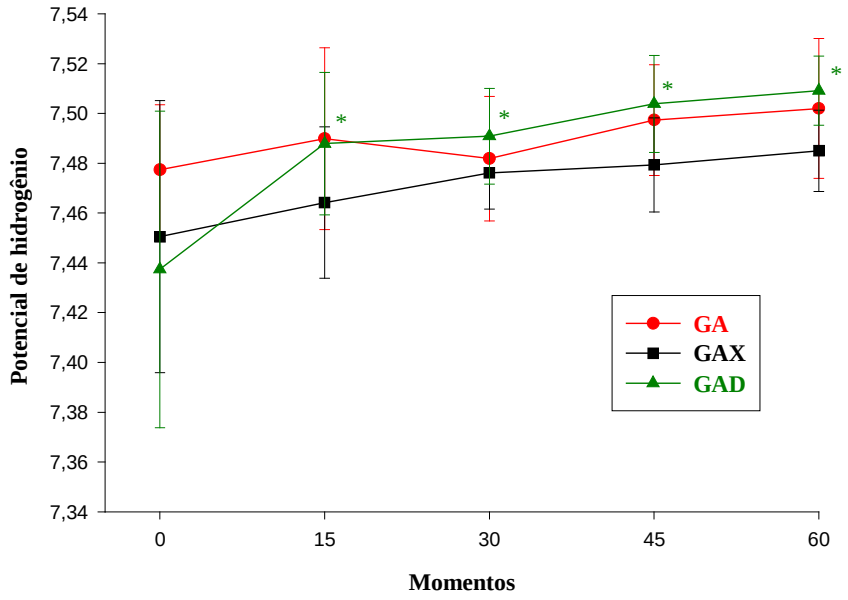


Figura 10 – Variações do pH, após a pré-medicação com azaperone associado a alfa2-agonistas, dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão * Difere de M0.

Tabela 12 - Variações no bicarbonato arterial (mmol/L) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	25,9	25,5	27,0	22,9	28,0
	±2,4	±3,6	±3,2	±4,1	±3,1
GAD	21,4	25,9*	25,9*	23,1*	28,8*
	±5,6	±3,5	±3,0	±1,9	±1,6
GAX	24,5	26,8*	28,3*	28,9*	29,1*
	±5,1	±3,4	±2,5	±2,8	±2,5

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina. * Difere de M0, Teste de Student Newman Keuls (p> 0,05).

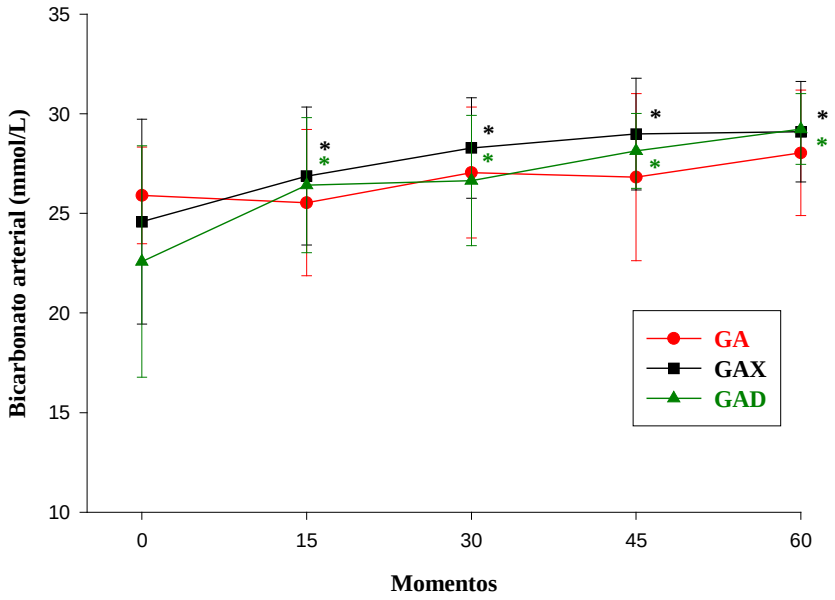


Figura 11 – Variações do HCO_3^- (mmol/L), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0.

Tabela 13 - Variações do excesso de bases (mmol/L) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão.

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	4,2	2,6	4,2	3,4	5,1
	±2,7	±2,1	±1,8	±3,0	±2,0
GAD	-4,4	0,9*	2,0*	8,6*	4,8*
	±9,7	±4,3	±3,7	±2,2	±1,7
GAX	5,6	4,9	4,2*	5,1*	5,1*
	±1,6	±1,9	±2,7	±2,7	±2,7

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina. * Difere de M0.

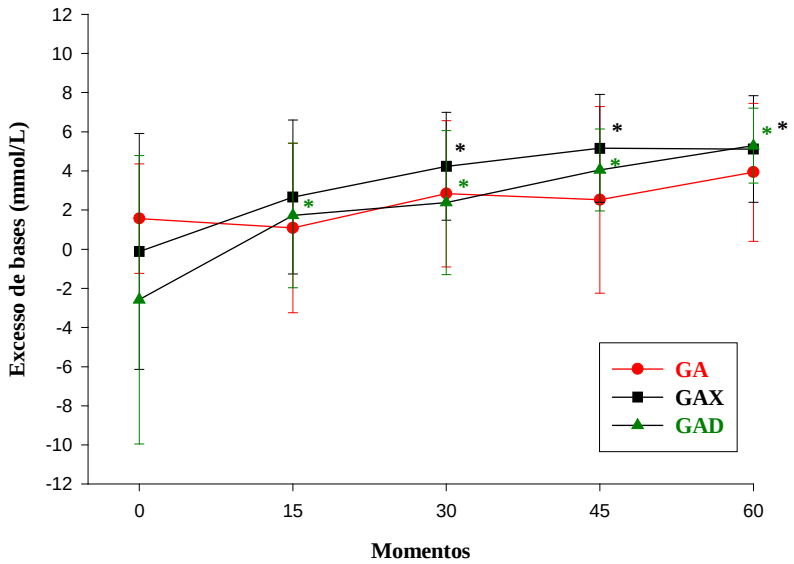


Figura 12 – Variações do EB (mmol/L), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0.

Tabela 14 - Variações na hemoglobina (g/dL) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão.

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	9,8	9,1	9,0	7,2	8,7
	±1,2	±1,1	±0,5	±0,5	±0,8
GAD	10,7	9,0*	8,4*	7,6*	9,1*
	±1,5	±0,9	±0,7	±0,6	±1,1
GAX	10,4	9,3*	8,9*	8,7*	8,6*
	±0,7	±0,8	±1,0	±0,7	±1,0

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina. * Difere de M0.

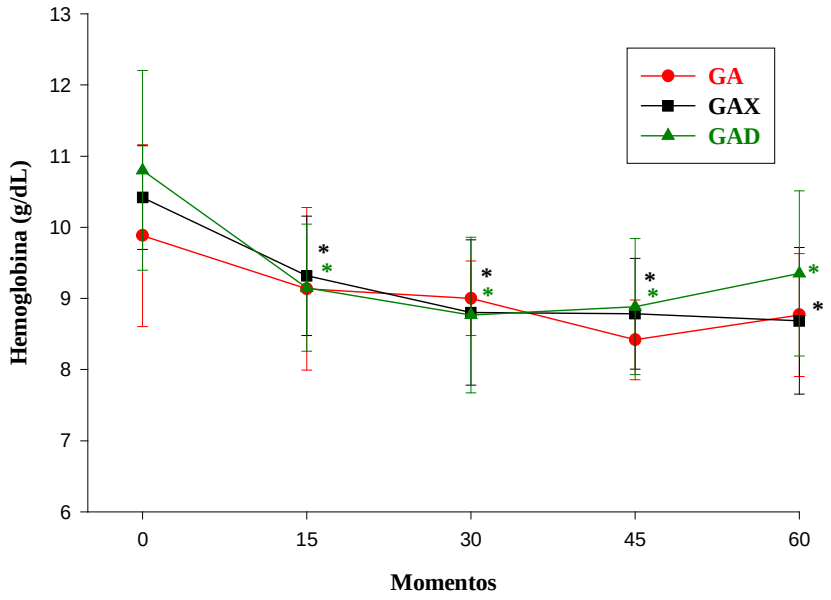


Figura 13 – Variações da Hb (g/dL), após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina e xilazina em suínos, estão representadas as médias e os desvios padrão. * Difere de M0.

4.16 Potássio Arterial (K)

As diferenças não foram significativas entre os grupos dentro de cada momento, bem como, entre os momentos dentro de cada grupo.

4.17 Sódio Arterial (Na)

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos dentro de cada momento, bem como, entre os momentos dentro de cada grupo. Sendo que os valores verificados no estudo encontram-se dentro dos valores de referência para a espécie suína.

4.18 Glicemia

As amostras para aferição da glicemia foram coletadas no M0 e M60, não apresentando diferenças entre os grupos estudados, assim como, entre os momentos dentro de cada grupo, os valores médios de glicose observados no estudo encontram-se dentro dos valores de referência para espécie.

Tabela 15 - Variações na concentração de potássio arterial (mmol/L) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão.

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	3,47	3,25	3,10	3,47	3,25
	±0,32	±0,54	±0,32	±0,51	±0,32
GAD	3,75	3,23	3,42	3,42	3,75
	±0,69	±0,08	±0,03	±0,15	±0,03
GAX	3,46	3,42	3,42	3,48	3,48
	±0,36	±0,17	±0,17	±0,24	±0,24

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina.

Tabela 16 - Variações na concentração de sódio arterial (mmol/L) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão.

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	139,83	141,33	141,5	139,83	141,33
	±5,30	±5,77	±4,17	±7,73	±4,17
GAD	137,16	138,33	136,00	137,16	138,33
	±3,12	±1,86	±1,26	±4,41	±1,26
GAX	137,16	137,83	137,83	138,00	138,00
	±2,48	±2,13	±2,13	±3,09	±3,09

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina.

Tabela 17 - Variações na glicemia (mmol/L) após a pré-medicação com azaperone associado a dexmedetomidina ou xilazina em suínos, estão representados as médias e os respectivos desvios padrão

Grupos	*M0*	*M15*	*M30*	*M45*	*M60*
GA	77,33	-	-	-	68,00
	±27,61	-	-	-	±11,61
GAD	76,5	-	-	-	69,33
	±5,68	-	-	-	12,10
GAX	80,33	-	-	-	76,66
	±23,98	-	-	-	±20,40

GA: grupo azaperone, **GAD:** grupo azaperone + dexmedetomidina, **GAX:** grupo azaperone + xilazina.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo avaliou-se a associação de azaperone com dexmedetomidina e xilazina, para medicação pré-anestésica de suínos. As razões que levaram a realização deste estudo foram a carência de trabalhos utilizando esse tipo de associação na espécie suína, a possibilidade de estudar a ação do agente butirofenônico em contrabalançar os efeitos causados pelos alfa2-agonistas nos parâmetros cardiovasculares e hemodinâmicos, citados por vários autores; avaliar a sedação dos animais com as doses utilizadas, uma vez que é tão difícil se conseguir uma tranqüilização satisfatória em suínos e trazer uma nova interação de fármacos, que seja efetiva para a sedação do animal sem alteração significativa das funções fisiológicas.

Esses animais têm uma maior propensão ao estresse, há dificuldade de contenção física e administração de medicamentos. Conforme Moon e Smith, (1996) as reações mais comumente observadas nos suínos, em resposta aos métodos de contenção, são consideradas não-prazerosas tanto para o animal como para o pesquisador. Conseqüentemente, vários protocolos anestésicos são geralmente utilizados para promover sedação, relaxamento muscular e analgesia, no animal antes dos procedimentos cirúrgicos. Estes protocolos podem variar desde a utilização de um único medicamento, com mínima necessidade de suporte e monitoração, até o uso de um elaborado esquema com inúmeros fármacos, monitoramento invasivo e suporte agressivo (HALL e CLARKE, 1991; MOON e SMITH, 1996).

A dose de azaperone utilizada neste experimento de 2 mg/kg corresponde à dose clínica indicada por Cox (1973), Orr, Manohar e Will (1976), Bauck (1984), Henrikson, Jensen-Waern e Nyman (1995), Thurmon, Tranquilli e Benson (1996), dose utilizada usualmente para procedimentos de sedação nesses animais. Corroborando com esta dose de sedação efetiva, de todos os animais do experimento, apenas quatro apresentaram reações de estresse durante a coleta dos parâmetros nos tempos estipulados. Isso segundo Clutton, Bracken e Ritchie (1998), pode se dever a uma menor perfusão no local de injeção da droga o que determina uma redução na absorção e conseqüentemente no limiar de concentração do fármaco no plasma sangüíneo, retardando o início e reduzindo o tempo de ação da droga empregada. Após a injeção IM, os fatores que mais influenciam na concentração plasmática que a droga vai atingir são a densidade capilar muscular e a circulação sangüínea no local da injeção. A circulação muscular depende da atividade e função do músculo envolvido. Injeções após exercícios e em músculos de postura aumentam a absorção de drogas (JENKINS, 1986; BENET, KROETZ e SHEINER, 1996 apud CLUTTON, BRACKEN e RITCHIE, 1998).

A técnica utilizada para o repouso dos animais, colocando-os sobre a mesa, aguardando uma estabilidade aparente de seus parâmetros para o início da primeira coleta de dados (M0), mostrou-se bastante eficaz, uma vez que os dados demonstram semelhança de valores basais nos diferentes animais utilizados.

Os α2-adrenérgicos como a xilazina, não produzem uma sedação tão profunda em suínos como causa em ruminantes, segundo Short (1986). A dose recomendada para essa espécie de 2 mg/kg corresponde à citada por Thurmonn, Tranquilli e Benson (1996), Gómez de Segura et al (1997) e Muir e Hubbel (2001). Suínos e roedores são em geral mais resistentes a efeitos sedativos da xilazina, requerendo duas a cinco vezes a dose utilizada para eqüinos. Esta variação na sensibilidade se deve a diferenças nos receptores α_2 entre as espécies, sendo que quanto mais seletivo for menor será o grau de sedação (MOENS, 2000).

As doses de cloridrato de dexmedetomidina foram determinadas após estudos pilotos e extrapolação de trabalhos prévios realizados por Jalonen et al (1994), Jalonen et al (1995), Kitahara et al (2002) e mato et al (2002).

A via de aplicação escolhida foi a im para todos os fármacos, concordando com o experimento de Henrikson, Jensen-Waern e Nyman (1995), que citam ser a rápida e suave administração im de qualquer agente tranqüilizante, sem a necessidade de contenção do animal, o método ideal para suínos.

Através dos resultados deste estudo, podem-se realizar importantes considerações a respeito dos protocolos propostos, com a associação entre azaperone e α_{2-} adrenérgicos, para pré-medicação em suínos.

A avaliação da sedação, relaxamento muscular e resposta a estímulos, apresentou escores mais altos no GAX em relação aos demais grupos. A sedação com α_{2-} adrenérgicos ocorre por alterações intrínsecas nas membranas dos receptores α2-adrenoceptores, impedindo a liberação do neurotransmissor noradrenalina. Centralmente a noradrenalina é necessária para o “despertar”. Se esta liberação é bloqueada, resulta no efeito sedativo (SINCLAIR, 2003). Thurmon, Tranquilli e Benson (1996), citam que o potente efeito sedativo que a xilazina apresenta nas demais espécies não é observado na espécie suína. Após injeção, a sedação é somente aparente, pois a resposta do animal a manipulação é muito rápida. Pela citação de Bauck (1984) que a xilazina não é recomendada para ser utilizada sozinha em suínos, mas a combinada com outro agente sedativo ou agente anestésico, trazendo efeitos mais satisfatórios, que utilizamos em nosso trabalho os agentes α_{2-} adrenérgicos associados ao azaperone. Desta forma conseguimos um maior limiar de resposta a estímulos, sendo que no GAX a maioria dos animais recebeu escore 2 (moderado) e nos demais grupos o nível 1 (leve).

No GA, nossos achados concordam com o trabalho de Nishimura et al (1993), em que os suínos que receberem azaperone 8 mg/kg - im apresentaram um início de sedação suave com sinais de ataxia e sonolência em poucos minutos, três dos seis animais vieram a decúbito lateral e o restante a decúbito ventral. Apesar deste estudo ter utilizado uma dose mais alta, em nosso trabalho, os animais também iniciavam com os mesmos sinais em torno de cinco minutos após a aplicação.

O relaxamento muscular foi mais intenso também no GAX, pois esta ação é conhecida dos agentes alfa2-agonistas (DAUNT e VAN POZNAK, 1992; THURMON, TRANQUILLI e BENSON, 1996). Este efeito acompanha a sedação e a inibição do α2-adrenoceptor interneuronal do cordão espinhal (SINCLAIR, 2003). No GA, por estarmos utilizando somente o agente butirofenônico, não ocorreu relaxamento muscular, por não ser uma propriedade desta classe de fármacos (MUIR e HUBBEL, 2001).

Neste experimento houve redução nos valores médios da FC no GAX em relação aos demais grupos a partir do M15 até o M60. Alguns fármacos, em particular os α_{2-} adrenérgicos e os opióides, podem causar intensa bradicardia, demonstrando seu efeito vagomimético e ação simpatolítica, centralmente mediada (KITAHARA et al, 2002). Esses agentes inibem a liberação de noradrenalina na junção periférica, sendo esta propriedade, que contribui, em parte, para a bradicardia promovida por esses agentes (HAYASHI e MAZE, 1993). Como foi demonstrado neste estudo, a bradicardia não foi tão expressiva, possivelmente, segundo MOENS (2000), devido à via de administração dos fármacos α_{2-} adrenérgicos ter sido a im, corroborando com os achados de Dyck et al (1993), e também segundo Kitahara et al (2002) que também não determinou bradicardia após a aplicação da droga por esta via.

Entre os tempos dentro do mesmo grupo, houve bradicardia em todos os grupos estudados do M15 ao M60 em relação ao basal (M0). No GA a leve redução da FC concorda com os estudos de Henrikson, Jensen-Waern e Nymam (1995), que anestesiaram oito suínos

com azaperone. Já o efeito citado por Spinosa e Gorniak (1999) sobre o azaperone de desenvolver taquicardia reflexa em resposta a hipotensão produzida por bloqueio alfa-adrenérgico e também por efeito central, não foi demonstrado neste experimento, possivelmente pela associação com outros agentes.

A freqüência respiratória não apresentou alterações significativas em nenhum momento durante o experimento, confirmando achados de Henrikson, Jensen-Waern e Nymam (1995) com o uso do azaperone isolado. Diversos autores concordam que a dexmedetomidina não promove depressão respiratória (HAYASHI E MAZE, 1993; VILLELA E NASCIMENTO JR; 2003; SELMI et al, 2003, BEKKER e STURAITIS, 2005; WAHLANDER et al, 2005). Com relação a xilazina, Bastos, Paes Leme e Alves (2005), utilizando duas doses de xilazina, não encontraram alterações na freqüência respiratória; já Sinclair (2003), relata que os agentes α_{2-} adrenérgicos causam depressão respiratória ocorrida secundariamente a depressão do SNC produzida pela estimulação do α2-adrenoceptor, sendo que o nível de depressão com α_{2-} adrenérgicos sozinho é menor que quando associado a outros fármacos; porém este efeito não foi demonstrado neste trabalho.

Quanto à temperatura corporal, apesar dos agentes butirofenônicos produzirem vasodilatação periférica (SPINOSA e GORNIAK, 1999; MUIR e HUBBEL, 2001) não ocorreram alterações estatisticamente diferentes entre os grupos ou entre tempos. A temperatura ambiente da sala de realização do experimento foi mantida em 23,5º C, o que também contribuiu para não ocorrer alterações de temperatura que não fossem causadas pelos fármacos. Em estudos de Henrikson, Jensen-Waern e Nymam (1995), houve diferença em relação aos demais grupos testados, tendo o grupo do azaperone associado ao metomidato uma redução nos valores de temperatura corporal, neste caso, devendo-se a associação com o agente hipnótico. Os receptores noradrenérgicos do hipotálamo são deprimidos dose dependente pelos agonistas $\alpha_{2,}$ mecanismo pelo qual levam a uma hipotermia (CULLEN,

1996). Talke et al (2000) apud Villela e Nascimento Jr (2003) estudaram os efeitos da dexmedetomidina sobre o limiar da sudorese, vasoconstrição e tremores em nove voluntários que receberam, através de infusão controlada, doses desse fármaco. Os indivíduos foram aquecidos até evidenciar sudorese e, depois, resfriados para promover vasoconstrição e tremores. A dexmedetomidina não alterou o limiar da sudorese, mas modificou o de vasoconstrição e tremores de forma significativa, mostrando ser um fármaco capaz de produzir hipotermia nos pacientes expostos a temperaturas baixas dentro da sala de cirurgia, bem como eficaz em evitar tremores pós-anestésicos.

Segundo Clarke (1969), Framstad [199-], a injeção pela via im ou iv de azaperone, causa queda na pressão arterial. Parte desta queda usualmente ocorre repentinamente cinco ou dez minutos após a injeção, neste estágio o suíno adquire uma aparência rosada, presumivelmente pela vasodilatação cutânea (CLARKE, 1969). Os tranqüilizantes fenotiazínicos e butirofenônicos citados por Sakihara et al (1996) agem sobre a musculatura lisa vascular promovendo vasorrelaxamento, esta diminuição na resistência vascular sistêmica é mediada pelo bloqueio α-adrenérgico e promove hipotensão arterial. Em contraste, o α_{2-} adrenoceptor induz vasoconstrição e hipertensão seguida de hipotensão ou normotensão (HALL e CLARKE, 1991).

Com o uso em associação aos α_{2-} adrenérgicos, a persistência na redução da pressão arterial ocorreu através da ativação dos α_{2-} adrenoceptores pré-sinápticos, nas terminações nervosas periféricas, ocorre uma inibição da exocitose da noradrenalina, o que explica, de certo modo, o efeito de hipotensão arterial e bradicardia decorridos da ativação desses receptores. Já a ativação dos receptores α_2 do centro vasomotor, no SNC, diminui o efluxo simpático, com diminuição progressiva das catecolaminas circulantes, potencializando, com isto, a atividade nervosa parassimpática e, conseqüentemente, causando diminuição da pressão arterial (BAGATINI, et al 2002). No caso do experimento em questão o efeito

hipertensor causado por agentes α_{2-} adrenérgicos foi contrabalançado pelo uso do azaperone, pois não ocorreu o efeito bifásico de hipertensão inicial seguida por hipotensão citado por Hall e Clarke (1991), Maze e Tranquilli (1991), Dyck et al (1993). Em estudos de Kitahara et al (2002), também não foi demonstrada esta resposta bifásica da pressão arterial após administração de fármacos da classe dos α_{2-} adrenérgicos. Isto poderia ser justificado pelos seus efeitos centrais e periféricos: centralmente os receptores α_{2-} adrenérgicos induzem hipotensão e perifericamente causa vasoconstrição. Na dependência da dose, os efeitos periféricos podem mascarar os centrais, promovendo estabilidade na pressão (PYPENDOP e VERSTEGEN, 1998).

Quanto à avaliação dos parâmetros de PaO_2, $PaCO_2$ e SaO_2 tiveram seus padrões alterados com significância estatística somente no GAX. A análise hemogasométrica é empregada visando à avaliação do estado ventilatório do animal (NUNES, 2002). A avaliação da amostra foi realizada, corrigindo-se a temperatura de mensuração do aparelho para a temperatura corporal do animal, na seqüência das coletas realizadas em cada momento do estudo, sem, portanto, a necessidade de armazenamento das mesmas. De acordo com Short et al (1986) e Moens (2000), com o uso das doses clínicas de xilazina ocorre uma pequena redução na PaO_2 e um acréscimo na $PaCO_2$, devendo este fato estar atribuído à localização de α_{2-}adrenoceptores periféricos e um desequilíbrio entre a perfusão relacionada à ventilação e circulação pulmonar.

Clarke (1969) e Orr, Manohar e Will (1976) citam que com o uso do azaperone, ocorre uma redução $PaCO_2$ por estimulação direta da respiração (hiperventilação). Apesar de não apresentar alterações significativas no GA, a $PaCO_2$ não sofreu esta redução citada por estes autores. O que ocorreu foi um sutil acréscimo em nossos valores, indicando hipoventilação ou acréscimo na produção de dióxido de carbono, concordando com os achados e citação de Brodbelt e Taylor (1999) e Bastos, Paes Leme e Alves (2005), sendo que McDonnel (1996),

justifica este fato, possivelmente pelo uso da xilazina, que tem sua ação aumentando a resistência das vias aéreas.

Quanto as SaO_2 que alterou somente no M15 do GAX, este achado acorreu porque houve uma redução da *f* e PaO_2, resultando na hipoventilação mediada pelos α_2- adrenérgicos, como já citado anteriormente.

Os valores médios de pH encontraram-se dentro dos padrões normais para a espécie no GA e GAX, entre esses grupos e entre seus momentos. No GAD houve um aumento nos valores de pH em todos os momentos relacionados ao basal. A manutenção do pH dos líquidos orgânicos dos tecidos, dentro da faixa compatível com o funcionamento celular ótimo, exige a regulação da quantidade de ácidos e das bases livres nos compartimentos intra e extracelular. Essa regulação depende da participação de um conjunto de pares de substâncias chamadas sistemas tampão, que existem nos líquidos intracelular e extracelular, principalmente no sangue. Depende também dos pulmões, que eliminam o ácido carbônico produzido pelo metabolismo celular e dos rins que promovem a eliminação de íons hidrogênio e bicarbonato (MALLEY, 1990). Em estudos de Kuusela et al (2001), com tratamentos de dexmedetomidina em doses de 2 e 0,2 µg/kg, foi observado redução significativa no pH arterial e na concentração de bicarbonato, traduzindo um quadro de acidose metabólica. Neste estudo, o GAD apresentou aumento de pH, bicarbonato arterial, e excesso de bases levando a um quadro de alcalose metabólica, discordando do trabalho de Kuusela et al (2001). Isto se deve ao fato que quando ocorre um excesso de bases, estas captam os íons hidrogênio, cuja concentração fica menor; o pH se eleva. As bases em excesso reagem com o ácido carbônico, produzindo bicarbonato e outros. O bicarbonato total e o Standard se elevam. A perda de íons hidrogênio também eleva o pH. O bicarbonato deixa de ser reabsorvido do filtrado glomerular e a urina se torna mais alcalina (MALLEY, 1990). O mesmo ocorreu no GA e GAX, porém o aumento nos valores de pH não apresentaram diferenças significativas. Já no GAX a alteração

que difere estatisticamente relacionada a esta alcalose metabólica está demonstrada pelos parâmetros de EB e HCO_3^- que se encontraram aumentados.

O Na e o K arterial estiveram dentro dos valores de referência para a espécie durante todo o experimento.

Os valores de hemoglobina encontrados no experimento apresentaram reduções entre os momentos dentro de todos os grupos, porém apenas no GAD e GAX foram estatisticamente significantes, concordando com os valores reduzidos encontrados por Adetunji e Osunbunmi (2000), que caracterizam o decréscimo nesses valores a propriedade adrenolítica do azaperone sobre o baço, um importante órgão de armazenagem para as células vermelhas. No entanto, esta explicação indica uma relação oposta ao efeito do estresse e da sedação sobre o baço. Em animais conscientes, as catecolaminas produzem em resposta a situações de estresse uma contração esplênica que libera uma maior quantidade de células vermelhas na circulação, levando ao aumento de hemoglobina. Fármacos sedativos com propriedades adrenolíticas revertem este efeito de estresse sobre o baço, induzindo a uma redução dos valores de Hb no sangue periférico. Portanto, a redução deste parâmetro no presente estudo está relacionado à presença na associação do azaperone.

A glicemia mensurada em dois momentos (M0 e M60) não demonstrou diferenças estatísticas entre os grupos ou entre seus momentos. Uma transitória hipoinsulinemia e hiperglicemia é observada em diversas espécies sedadas com alfa2-agonistas, a magnitude e a duração desta ação aparenta ser dose-dependente (MOENS, 2000). De um modo geral, inibem diretamente a liberação de insulina pelas células β pancreáticas, contudo não determinam uma hiperglicemia muito importante (BAGATINI et al, 2002). O que corrobora com os valores deste estudo, nos quais houve um aumento da glicemia não muito expressivo, também colaborando a existência de um jejum prévio para os animais.

6. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos na metodologia empregada, pode-se concluir que:

1. A administração de azaperone contrabalançou os efeitos hemodinâmicos característicos de agentes alfa2-agonistas.

2. Dexmedetomidina (3µg.kg) e xilazina (2mg.kg) pela via IM não produziram alterações hemodinâmicas muito expressivas.

3. Associação azaperone com dexmedetomidina ou xilazina não produziram alterações clinicamente significativas no equilíbrio ácido-básico dos animais.

4. A interação das classes de fármacos com melhor efeito sedativo, relaxamento muscular e menor resposta a estímulos foi com o azaperone e a xilazina, porém alterou mais os parâmetros cardiovasculares que os demais grupos, mas não causou alterações clinicamente importantes.

7. REFERÊNCIAS

ADETUNJI, A.; OSUNBUNMI, O. *Haematological effect of azaperone sedation in pigs.* **Afric. J. Biom. Researc.** v. 3, n.2, p. 131-133, 2000.

ANTAA, R.E. et al. *Dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for pacients undergoing minor gynecology surgery.* **Anesthesiology.** v.73, n.2, p.230-235, 1990 apud BALDO, C.F.; NUNES, N. *Dexmedetomidina, uma nova opção na anestesiologia veterinária.* **Semina: Ciências Agrárias.** v.24, n.1, p. 155-162, 2003.

BAGATINI, A. et al. *Dexmedetomidina: Farmacologia e uso clínico*. **Rev Bras Anestesiol** v.52, n.5, p.606-617, 2002.

BALDO, C.F.; NUNES, N. *Dexmedetomidina, uma nova opção na anestesiologia veterinária.* **Semina: Ciências Agrárias.** v.24, n.1, p. 155-162, 2003.

BASTOS, J.A.B; PAES LEME, F.O; ALVES, G.E.S. *Efeitos hemogasométricos da xilazina em cabras tratadas por ioimbina.* **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.57, n.2, p.173-178, 2005.

BAUCK, S.W. *An evaluation of a combination of injectable anesthetic agents for use in pigs.* Can Vet J**,** v. 25, p. 162-165, 1984.

BEKKER, A.; STURAITIS, M.K. *Dexmedetomidine for neurological surgery.* **Neurosurgery** v.57, p.1-10, 2005.

BENET, L.Z.; KROETZ, D.L.; SHEINER, L.B. *Goodman & Gilman's: Pharmacological Basis of Therapeutics.* JG Hardman:New York, 1996 apud CLUTTON, R.E.; BRACKEN, J.; RITCHIE, M. *Effetc of muscle injection site and drug temperature on pre-anaesthetic sedation in pigs.* **Vet. Rec.** v.142, p.718-721, 1998.

BHANA, N. GOA, K. MCCLELLAN, K.J. *Dexmedetomidine.* **Drugs.** v.59, n.2, p.263-268, 2000 apud BALDO, C.F.; NUNES, N. *Dexmedetomidina, uma nova opção na anestesiologia veterinária.* **Semina: Ciências Agrárias.** v.24, n.1, p. 155-162, 2003.

BRODBELT, D.C.; TAYLOR, P.M. *Comparision of two combinations of sedatives before anaesthetizing pigs with halothane and nitrous oxide.* **Vet. Rec.** v. 4, p.283-287, 1999.

CLARKE, K.W. *Effect of Azaperone on the blood pressure and pulmonary ventilation in pigs.* **Vet. Rec.**, v.85, p. 649-651, 1969.

CLUTTON, R.E.; BRACKEN, J.; RITCHIE, M. *Effetc of muscle injection site and drug temperature on pre-anaesthetic sedation in pigs.* **Vet. Rec.** v.142, p.718-721, 1998.

CORNICK, J.L.; HARTSFIELD, S.M. *Cardiopulmonary and behavioral effects of combinations of acepromazine/butorphanol and acepromazine/oximorphone in dogs.* **JAVMA** vol.200, n.12, june 15, p. 1952-1956, 1992.

CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T. *Medicação Pré-Anestésica*. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em Cães e Gatos*. São Paulo: Roca, 2002, p.151-158.

COX, J.E. *Immobilization and anaesthesia of the pig.* Vet. Rec**.** v. 92, p. 143-147, 1973.

CULLEN, L.K. *Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose.* **Br Vet J**, v. 152, p. 519-535, 1996.

DAUNT, D.A.; MAZE, M. *α2-Adrenergic agonist receptor, sites and mechanism of action.* In: SHORT, C.E.; VAN POZNAK, A. *Animal* Pain. Churchil Livingstone, Inc, 1992. p. 165-180.

DYCK, J.B. et al. *The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers.* **Anesthesiology**, v.78. p.813-820, 1993.

ENVIROMENTAL IMPACT ANALYSIS REPORT (EIAR). [S.I.: s.n.] 1982. Disponível em: www.fda.gov/cvm/FOI/115-732EA.pdf. Acesso em: 02 jul 2006.

ENGLAND, G. C.; CLARKE, K.W. *Alfa 2 adrenoceptor agonists in the horse –a review.*Br Vet J. v. 152, n. 6, p. 641-657, 1996. Disponível em: <http://www.pubmed.com.br>. Acesso em: 25 jul 2004.

FRAMSTAD, T. *Anaesthesia of the pig.* p. 162-167, [199-].

GLEED, R.D. Tranquilizers and sedatives. In: SHORT, C.E. Principles & Pratice of Veterinary Anesthesia. Baltimore: Williams & Wilkins, cap. 03, p. 16-27, 1987.

GOMEZ de SEGURA, I.A. et al. *Actions of xylazine in Young swine.* Am J Vet Res. v. 58, n. 1, p. 99-102, 1997. Disponível em: <http://www.pubmed.com.br.> Acesso em: 05 ago 2004.

HALL, L.W.; CLARKE, K.W. *Veterinary Anaesthesia.* Philadelphia:Baillière Tindall, 1991. 9 ed.

HANSEN, L.H.; CHRISTIANSEN, L.J. *Sedaperone ved kejsersnit pa svin.* **M edlemsbl. Dan. Dyrlaegeforen**. v.55, p.155-158, 1972 apud FRAMSTAD, T. *Anaesthesia of the pig.* p. 162-167, [199-].

HAYASHI, Y.; MAZE, M. *Alpha$_2$ adrenoreceptor agonist and anesthesia.* **Br J Anaesth**, v.71, p.108-118, 1993.

HENRIKSON, By H.; JENSEN-WAERN, M.; NYMAN, G. *Anaesthetics for general anaesthesia in growing pigs.* **Acta Vet. Scand.** v.36, p.401-411, 1995.

JALONEN, J. et al. *Dexmedetomidine in the pig: haemodynamic and myocardial oxygen balance.* **J Cardiothorac Vasc Anesth.** v.8 n.3 p. 31, 1994.

JALONEN, J. et al. *Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance.* **J Cardiothorac Vasc Anesth.** v.9, n.5 p. 519-524, 1995.

JALONEN, J.; et al *Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting*. **Anesthesiology**, v.86, p.331-345, 1997.

JENKINS, W.L. *Veterinary Clinics of North America (Food Animal Practice).*1986 apud CLUTTON, R.E.; BRACKEN, J.; RITCHIE, M. *Effetc of muscle injection site and drug temperature on pre-anaesthetic sedation in pigs.* **Vet. Rec.** v.142, p.718-721, 1998.

KAMIBAYASHI, T.; MAZE, M. *Clinical uses of a2 adrenergic agonists.* **Anesthesiol,** v.93, n.5, p.1345-1349, 2000.

KERSTEN, J. et al. *Dexmedetomidine alters the hemodynamic effects of desflurane and isoflurane in chronically instrumented dog.* **Anesthesiology** v.79, n.5, p.1022-1032, 1993.

KITAHARA, F.R. et al. *Efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina em cães. Estudo experimental*. **R. Bras Ci. Vet,** v.9, n.1, p.128-130, 2002.

KRAMER, S.; NOLTE, I.; JÖHLE, W. Clinical comparison of medetomidine with xylazine/l-methadone in dogs. **Vet Rec**, v.138, p. 128-133, 1996.

KUUSELA, E. et al. *Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia.* **Am J Vet Res** v.62, n.7, p.1073-1080, 2001.

McDONEEL, W. Respiratory system. In: THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. *Lumb & Jones:* Veterinary Anesthesia. 3. ed. USA: Baltimore, 1996. p. 115-147**.**

MALLEY, W.J. *Clinical blood gases: Apllication and noninvasive alternatives.* Saunders Company: Philadelphia, 379 p. 1990.

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

MATO, M. et al. *Dexmedetomidina, un fármaco prometedor.* **Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.**, v. 49, p. 401-420, 2002.

MOENS, Y. *The Veterinary experience.* **Bailleiere Clin. Anaesth.**, v. 14, n.2, p.293-304, 2000.

MOON, P.F.; SMITH, L.J. *General anesthetic techniques in swine.* **Vet. Clin. North Am.: Food An. Pract.,** v. 12, n. 3, p. 663-691, 1996.

MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. *Manual de anestesia veterinária*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. 432 p.

NISHIMURA, R. et al. *Comparision of sedative and analgesic/anesthetic effects induced by medetomidine, acepromazine, azaperone, droperidol and midazolam in laboratory pigs.* **J. Vet. Med. Sci.**, v. 55, n.4, p. 687-690, 1993.

NUNES, N. *Monitoração da anestesia*. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em Cães e Gatos*. São Paulo: Roca, 2002, cap.6, p.64-81.

OLSON, M.E.; RENCHKO, P. *Azaperone na azaperone ketamine as a neuroleptic sedative ans anhesthetic in rats and mice.* **Lab. Anim. Sci.**, v.38. p.299-304, 1988 apud

MATAQUEIRO, M.I. et al. *Comparative study of the sedative and antinociceptive effects of levomepromazine, azaperone and midazolam in laboratories animals.* **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 56, n. 3, p. 340-345, 2004.

ORR, J.A., MANOHAR, M.; WILL, J.A. *Cardiopulmonary effects of the combination of neuroleptic azaperone and hypnotic metomidate in swine.* **Am. J. Vet. Res.**, v.37, n.11, p. 1305-1308, 1976.

PADDLEFORD, R.R. *Drogas Pré-anestésicas*. In: PADDLEFORD, R.R. *Manual de Anestesia em Pequenos Animais*. 2ed. São Paulo: Roca, cap.2, p.16-35, 2001.

PYPENDOP, B.H.; VERSTEGEN, J.P. *Cardiovascular effects of romifidine in dogs.* Am J Vet Res. v. 62, n. 4, p.490-495, 1998. Disponível em: <http://www.pubmed.com.br>. Acesso em: 19 abril 2004.

RAND, J.S.; REYNOLDS, W.T.; PRIEST, J. *Medetomidine and Xylazine in dogs.* **Austr Vet J**, v. 73, n. 2, p. 41-44, 1996.

SAKIHARA, C.; NISHIMURA, J.; KOBAYASHI, S. et al Direct inhibitory effect of chlorpromazine on smooth muscle of the porcine pulmonary artery. **Anesthesiology**, v.85, n.3, p.616-625, 1996.

SELMI, A.L. et al. *Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol and dexmedetomidine-ketamine in cats.* **JAVMA**, v.222, n.1, p.37-41, 2003.
SHORT, C.E. *Preanesthetic medications in ruminants and swine.* **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice.** v. 2, n.3, p. 553-563, 1986.

SINCLAIR, M.D. *A review of the physiological effects of α2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice.* **Can Vet J.** v.44, p.885-896, 2003.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L. *Tranqüilizantes e Relaxantes Musculares de Ação Central.* In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. São Paulo: Guanabara Koogan 1999, cap.14, p.140-149.

TAKROURI, M.S.; et al. *Dexmedetomidine in intensive care unit: a study of hemodynamic changes.* **Middle East J Anesthesiol**, v.16, n.6, p.587-595, 2002.

TALKE, P. et al. *The Hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery.* **Anest. Analg,** v. 90, p. 834-839, 2000 apud VILLELA, N.R.;

NASCIMENTO JR, P. *Uso de dexmedetomidina em anestesiologia*. **Rev Bras Anestesiol**, v.53, n.1, p.97-113, 2003.

TENDILLO, F.J. et al. *Cardiopulmonary and analgesic effects of xylazine, detomidine, medetomidine, and the antagonist atipamazole in isoflurane anesthetized swine.* Lab Anim Sci. v. 46, n. 2, p. 215-219, 1996. Disponível em: <http://www.pubmed.com.br.> Acesso em: 07 ago 2004.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. *Lumb & Jones:* Veterinary Anesthesia. 3. ed. USA: Baltimore, 1996. 1132p.

TRANQUILLI, W.J.; GRIMM, K.A. *Pharmacology of drugs used for anesthesia and sedation.* **Vet. Clin. North Am.: Food An. Pract.,** v. 12, n. 3, p.501-523, 1996.

TRIM, C.M.; GILROY, B.A. *Cardiopulmonary effects of a xylazine and ketamine combination in pigs.* Res Vet Sci. v. 38, n. 1, p. 30-34, 1985. Disponível em: <http://www.pubmed.com.br.> Acesso em: 05 ago 2004.

VICKERY, R.G.; SHERIDAN, B.C.; SEGAL, I.S. et al. *Anesthetic and hemodynamic effects of stereoisomers of medetomidine, and α_2-adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs.* **Anesth Analg**, v.67, p.611-615, 1988.

VILLELA, N.R.; NASCIMENTO JR, P. *Uso de dexmedetomidina em anestesiologia*. **Rev Bras Anestesiol**, v.53, n.1, p.97-113, 2003.

VILLELA, N.R.; NASCIMENTO JR, P.; CARVALHO, L.R. *Efeitos cardiovasculares de duas doses de dexmedetomidina. Estudo experimental em cães.* **Rev Bras Anestesiol**, v.53, n.6, p.784-796, 2003.

WAHLANDER, S. et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study of dexmedetomidine as an adjunct to epidural analgesia after thoracic surgery. **J Cardiothorac Vasc Anesth** v.19, n.5, p.630-635, 2005.