



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DA AMAZÔNIA
INSTITUTO DA SAÚDE E PRODUÇÃO ANIMAL

ELISA SATOMI ODATE NASCIMENTO

**EFEITOS SEDATIVOS E TRANQUILIZANTES DO CLORIDRATO DE XILAZINA
2% E DO MALEATO DE ACEPROMAZINA 1% ADMINISTRADA POR VIA
INTRAVENOSA EM BEZERROS BUBALINOS**

BELÉM
2019

ELISA SATOMI ODATE NASCIMENTO

**EFEITOS SEDATIVOS E TRANQUILIZANTES DO CLORIDRATO DE XILAZINA
2% E DO MALEATO DE ACEPROMAZINA 1% ADMINISTRADA POR VIA
INTRAVENOSA EM BEZERROS BUBALINOS**

Monografia do Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural da Amazônia, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária.

Área de Concentração:
Anestesiologia Veterinária

Orientador:
Prof. Dr. Rinaldo Batista Viana

**BELÉM
2019**

Nascimento, Elisa Satomi Odate

Efeitos sedativos e tranquilizantes do Cloridrato de xilazina 2% e Maleato de acepromazina 1% administrado por via intravenosa em bezerros bubalinos / Elisa Satomi Odate Nascimento. - Belém, 2019.

41 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal Rural da Amazônia, 2019.

Orientador: Rinaldo Batista Viana

1. Búfalo 2. Anestesia 3. Parenteral 4. Alfa-agonista 5. Dose-dependente I. Título. II. Viana, Rinaldo Batista

CDD – 636.292

ELISA SATOMI ODATE NASCIMENTO

Efeitos sedativos e tranquilizantes do Cloridrato de Xilazina 2% e do Maleato de Acepromazina 1% administrada por via intravenosa em bezerros bubalinos

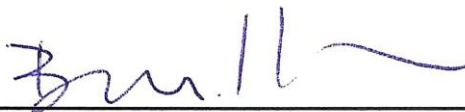
Monografia do Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural da Amazônia, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária. Área de Concentração: Anestesiologia Veterinária.

Data da Aprovação: 19/02/19

Banca Examinadora



Prof. Dr. Rinaldo Batista Viana
Orientador - Presidente
Instituto da Saúde e Produção Animal
Universidade Federal Rural da Amazônia



Prof. Dr. Bruno Moura Monteiro
Membro Titular
Universidade Federal Rural da Amazônia
Campus de Paragominas



MSc. Luísa Pucci Bueno Borges
Membro Titular
Universidade Federal do Pará

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a **Deus**, pois se nada disso estivesse nos planos Dele não haveria acontecido, por sempre estar ao meu lado, acompanhando minhas lutas e me dando forças para continuar, mesmo quando a vontade de desisti se mostrou grande. Ele sabe cada provação que passei. Ele trilhou meu caminho e me guia para que eu alcance minha felicidade.

Aos **meus avós**, que me acolheram desde pequena e fizeram de mim quem eu sou hoje. Por terem me dado todas as oportunidades da vida. Eles me proporcionaram educação, me ajudaram a formar meu carácter e personalidade e eu sou grata por tudo e quem eu sou hoje é por causa deles.

A **minha família**, que sempre me ajudou, me deu apoio e incentivo, zelaram por mim, me proporcionaram estar numa universidade, priorizaram meu estudo e crescimento profissional para eles. Sou e serei grata por toda a vida.

Aos **meus amigos**, agradeço por todo companheirismo e paciência. Obrigada por toda ajuda, paciência, pelos ensinamentos, conselhos e motivações. Acreditaram em mim e no meu potencial muito mais do que eu. A vida sempre nos colocou constantes provações, então obrigada por sempre estarmos unidos para encarar as frustrações e comemorar as conquistas.

Agradeço imensamente ao **Prof. Dr. Rinaldo Viana** por todo auxiliou que prestou a todos nós, pela confiança em permitir a execução de tal experimento com os animais que ficam aos seus cuidados e por mobilizar toda a equipe Gaia para me auxiliar. O senhor foi um exemplo de zelo e dedicação pelos seus orientados e por seu grupo. Todos nós sabemos quanto do seu tempo e esforço demandou para que hoje estivéssemos aqui. O senhor é o coração do Gaia

Agradeço ao **Prof. Dr. Bruno Moura Monteiro**, por também ser meu orientador, mesmo distante isso não lhe fez menos dedicado. Por ser sempre gentil e prestativo, por destinar um pouco do seu conhecimento para auxiliar

nos projetos, em especial neste que lhe exigiu mais empenho devido ao curto tempo. Obrigada, por todos os ensinamentos, professor.

*Ao **Grupo Gaia**, eu não tenho palavras pra expressar minha gratidão a cada um que dedicou um pouco do seu tempo livre, perdeu algumas aulas em função deste experimento que demandou muita energia. Em especial aos meus amigos Raysa, Anderson, Brenda, Brunna que também estavam atarefados com seus trabalhos, mas se fizeram presentes todos os dias, muitíssimo obrigado a cada uma de vocês.*

"O que hoje parece um furacão em sua vida, amanhã você vai
entender que foi apenas o vento abrindo caminho"

RESUMO

Os búfalos possuem características peculiares de adaptação, resistência e seu triplo propósito - produção de carne, leite e trabalho - se tornou afamada pelos produtores fazendo com que a espécie se difundisse. Todavia, sua proximidade morfológica, fez com que o homem transferisse seus conhecimentos sobre os bovinos, repetindo protocolos medicamentosos sem respeitar as particularidades da espécie. Deste modo, este estudo buscou relatar os efeitos tranquilizantes e sedativos da utilização isolada de xilazina ou acepromazina, por via intravenosa, assim como sua atuação sobre o sistema cardiovascular, nervoso e digestório, e o surgimento de efeitos adversos ou inesperados. Para isto, foram utilizados 11 bezerros bubalinos mestiços, com idade e peso médio de 8,63 meses e 204,13kg, submetidos isoladamente a ação da xilazina na dose de 0,02 ou 0,04 mg.Kg⁻¹ e acepromazina 0,01 ou 0,02mg.kg⁻¹, com intervalos de 6 dias entre doses. Os efeitos sedativos da xilazina foram mais significativos comparados ao da acepromazina, além da propriedade dose-dependente que promoveu e acentuou quadros de bradicardia, onde os animais apresentaram frequências cardíacas média de 36,72±0,55 bpm, após a administração de 0,02 mg.Kg⁻¹ de xilazina, e 34,14±0,46 bpm após a infusão de 0,04 mg.kg⁻¹ do mesmo fármaco, que demonstraram diferença estatística entre as doses, entre os tempos experimentais e entre o tratamento em função do tempo ($P > 0,01$), além da hipomotilidade ruminal, onde a xilazina teve maior efeito depressor com grau de significância ($P = 0,02$), e reações adversas como sialorréia intensa, vocalização e incapacidade de manter estação.

Palavras-chave: Búfalo. Anestesia. Parenteral. Alfa-agonista. Dose-dependente.

ABSTRACT

Buffalos have peculiar characteristics of adaptation, resistance and triple purpose - production of milk, meat and work - that became famous by the producers causing spread of specie. However, morphological proximity made that humans became to transfer their knowledge about cattle, repeating medical protocols without respecting the specificities of the species. So, this study aimed to report the tranquilizing and sedative effects of the use of xylazine and acepromazine alone, intravenously, as well as your mechanism on the cardiovascular, nervous and digestive system, and the appearing of adverse or unexpected effects. Eleven buffalo calves, mestizos, mean age and weight of 8.63 months and 204,13 kg, were submitted to xylazine dose of 0.02 or 0.04 mg.kg⁻¹ and acepromazine 0,01 or 0.02 mg, kg⁻¹, with intervals of 6 days between doses. The sedative effects of xylazine were more significant compared to that of acepromazine, in addition to the dose-dependent properties that promoted and accentuated bradycardia, where the animals presented mean heart rate of 36.72 ± 0.55 bpm, after administration of 0.02 mg.Kg⁻¹ of xylazine, and 34.14 ± 0.46 bpm after the infusion of 0.04 mg.kg⁻¹ of the same drug, which showed a statistical difference between doses, between experimental times and between treatment as a function of time ($P > 0.01$), in addition to ruminal hypomotility, where xylazine had a greater depressant effect with a degree of significance ($P = 0.02$), and adverse reactions such as intense sialorrhea, vocalization and inability to maintain a season.

Keywords: Buffalo. Anesthesia. Parenteral. Alpha agonist. Dose-dependent

LISTA DE FIGURAS

Prancha 1. Animais e local de realização do experimento. Figura A e B: Bezerros bubalinos. Figura C: Biotério Unidade de Bubalinocultura Leiteira Eva Daher Abufaiad. Figura D: Baías de alocação dos animais. Figura E: Tronco de contenção. Figura F: Banho de aspersão Foto: Elisa Satomi.....	22
Prancha 2. Exame físico dos animais. Figura A:Auscultação cardíaca. Figura B:Auscultação ruminal. Figura C. Aferição da temperatura retal. Figura D:Verificação da qualidade do pulso na artéria coccígea. Foto: Elisa Satomi.....	24
Prancha 3. Procedimento para administração dos medicamentos. Figura A: Disposição dos matérias. Figura B: Fármacos utilizados. Figura C: Mensuração do fármaco. Figura D: Diluição do fármaco. Figura E: Contenção de cabeça. Figura F: antissepsia do sulco jugular. Figura G: Garrote e Punção jugular. Figura H: Infusão do fármaco. Foto: Elisa Satomi.....	26
Figura A. Cronograma das aferições.....	27
Prancha 4. Efeitos sedativos da administração intravenosa de Xilazina. Figura A: Ptose palpebral. Figura B: Rebaixamento da cabeça. Figura C e D: Animal pisando em pinça. Figura E. Animal apresentando abertura de membros anteriores. Figura F: Protusão de língua. Fotos: Elisa Satomi.....	32
Figura B. Variação do grau de sedação durante os tempos experimentais da utilização de acepromazina (0,01 e 0,02mg/kg) e da xilazina (0,02 e 0,04mg/kg).....	34
Figura C. Variação da frequência cardíaca durante os tempos experimentais da utilização de acepromazina (0,01 e 0,02mg/kg) e da xilazina (0,02 e 0,04mg/kg).....	35
Figura D. Variação da frequência respiratória durante os tempos experimentais da utilização de acepromazina (0,01 e 0,02mg/kg) e da xilazina (0,02 e 0,04mg/kg).....	36
Figura E. Variação da motilidade ruminal durante os tempos experimentais da utilização de acepromazina (0,01 e 0,02mg/kg) e da xilazina (0,02 e 0,04mg/kg).....	37
Figura F. Variação da temperatura retal durante os tempos experimentais da utilização de acepromazina (0,01 e 0,02mg/kg) e da xilazina (0,02 e 0,04mg/kg).....	38
Figura G. Variação da qualidade de pulso da artéria coccígeal durante os tempos experimentais da utilização de acepromazina (0,01 e 0,02mg/kg) e da xilazina (0,02 e 0,04mg/kg).....	38
Figura H. Animal apresentando sialorréia intensa.....	39
Figura I Animal com vocalização intensa minutos após a administração de xilazina.....	39

LISTA DE ABREVIATÖES

Bpm	Batimentos por minuto
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
Kg	Quilogramas
L	Litros
mL	Mililitros
Mpm	Movimentos por minutos
Mrpm	Movimentos ruminais por minuto
PL	Período de latência
PT	Perímetro torácico
SC	Subcutânea
PV	Peso vivo
SNC	Sistema nervoso central
TR	Temperatura retal
TA	Tempo de ação
TPC	Tempo de preenchimento capilar

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 SEDAÇÃO	14
2.2 TRANQUILIZAÇÃO	14
2.3 AGENTES SEDATIVOS/TRANQUILIZANTES.....	14
2.3.1 Cloridrato de xilazina	14
2.3.2 Maleato de acepromazina	16
2.3 FASE DE PRÉ ANESTESIA.....	16
2.4 FASE DE TRANS-ANESTESIA.....	17
2.4.1 Sistema nervoso central	17
2.4.2 Sistema cardiovascular	18
2.4.3 Sistema respiratório	19
2.4.4 Trato digestório	19
2.5 FASE PÓS-ANESTÉSICA.....	20
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	21
3.1 ANIMAIS E LOCAL DA REALIZAÇÃO	21
3.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	21
3.3 ADMINISTRAÇÃO DO FÁRMACO	24
3.4 MENSURAÇÃO DOS EFEITOS DA ANESTESIA.....	27
3.4.1 Mensuração do período de latência	27
3.4.2 Mensuração do tempo de ação	27
3.4.3 Mensuração dos parâmetros fisiológicos	27
3.4.4 Mensuração do grau de sedação	28
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
4.1 PERÍODO DE LATÊNCIA E TEMPO DE AÇÃO	30
4.1.1 Período de latência (PL) e Tempo de ação (TA)	30
4.2 EFEITOS DO FÁRMACO	31
4.3 REAÇÕES ADVERSAS	39
5 CONCLUSÃO	39
6 REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

As características inerentes a espécie bubalina, tal qual a maior capacidade de aclimação, rusticidade, prolificidade, vida útil, agregado ao triplo proposito com a força de trabalho, produção de leite e carne, fez com que esses animais ganhassem visibilidade entre os produtores na região amazônica dado que poderiam ser criados em áreas por vez inundadas, sem a necessidade de destruição da floresta nativa para o engendramento de pastagens (KAMAL et al, 1993; OLIVEIRA et al, 2003).

Animais de fazenda são comumente sedados para realização de exames diagnósticos, manejo de rotina e procedimentos cirúrgicos. O paciente ruminante sedado deve ser constantemente monitorado observando-se coloração das mucosas (sobretudo palpebrais), frequência cardíaca, ritmo respiratório, qualidade de pulso e sincronia com o batimento cardíaco e frequência e força da motilidade ruminal. Monitorização e cuidados de suporte administrados durante a sedação dependem de muitos fatores, particularmente a saúde do paciente (BOESCH; CAMPOY, 2017)

Os estudos específicos na área de anestesiologia focados para espécie bubalina ainda são escassos e pouco recorrentes. Isso ganha relevo pois dentro da classificação de ruminantes, existem diferenças espécie-específicas que precisam ser respeitadas, mormente as características fisiológicas e comportamentais de bovinos, bubalinos, ovinos e caprinos, onde um mesmo fármaco sedativo necessitaria de doses maiores em grandes ruminantes, ao passo que em pequenos ruminantes doses inferiores seriam suficientes, dada a menor dificuldade de contenção quando comparados aos grandes ruminantes (VALVERDE; DOHERTY, 2008).

Diante da escassez de estudos acerca da utilização e efeitos adversos dos agentes sedativos e tranquilizantes administrados por via intravenosa, não se tem bem caracterizadas as relações dose-efeito sobre os diversos sistemas orgânicos de bubalinos que possam gerar uma contenção química segura para os animais dessa espécie. Assim, objetivou-se com este estudo determinar o período de latência e tempo de ação, descrever os efeitos sedativos e tranquilizantes e reações adversas da administração intravenosa de Cloridrato de Xilazina 2% e Maleato de acepromazina 1% em bezerros bubalinos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SEDAÇÃO

O estado de sedação é induzido por agentes farmacológicos que deprimem o SNC, caracterizada pelo estado de inconsciência, sonolência e um leve relaxamento muscular. Contudo, mesmo que o animal não esteja consciente do que o rodeia, estímulos dolorosos são capazes despertá-lo (TRANQUILILLI; GRIMM, 2015)

Muitos procedimentos cirúrgicos de exploração da cavidade abdominal podem ser realizados apenas com agente sedativo associado a um anestésico local, permitindo que grandes animais mantenham estação evitando o agravamento dos efeitos adversos dos fármacos sedativos e do decúbito prolongado (VALVERDE; DOHERTY, 2008).

2.2 TRANQUILIZAÇÃO

A tranquilização é caracterizada pela falta de interesse aos estímulos sonoros, táteis e dolorosos (grau leve), contudo sem a perda da consciência. Desse modo, os fármacos tranquilizantes atuam reduzindo a responsividade do paciente, diminuindo a ansiedade, promovendo relaxamento (SPINOSA, 1991; TRANQUILILLI; GRIMM, 2015)

Esse método de contenção química é amplamente empregado na medicina veterinária com intuito de facilitar a manipulação e a realização de procedimentos, com baixa nociceptividade, em pacientes que demonstre comportamento hostil e/ou agitado (MASSONE, 2011).

2.3 AGENTES SEDATIVOS/TRANQUILIZANTES

2.3.1 Cloridrato de xilazina

A xilazina possui fórmula molecular $C_{12}H_{16}N_2S$ foi sintetizada por Behner em 1962 nos laboratórios Bayer na Alemanha, sendo comercializados na forma de cloridrato de xilazina 2% como sedativo de para diversas espécies animais (SPINOSA, 1991). Quando administrada por via intravenosa seu início de ação é rápido, com

meia-vida de aproximadamente 30 minutos em bovinos. O efeito sedativo se prolonga em média 30-60 minutos (TRANQUILILLI; GRIMM, 2015)

Os primeiros relatos do uso de xilazina em cavalos e bovinos ocorreu no final da década de 60 (CLARCK; HALL, 1969). É um agente utilizado amplamente em animais de produção devido seus efeitos sedativos pronunciados, possibilidades de via de administração (IM e IV), curto período de latência e baixo efeito residual na carne e no leite (RIOJA, 2008; PLUMBS, 2011).

Sabe-se que os ruminantes são mais sensíveis aos efeitos da xilazina quando comparados com as demais espécies domésticas, sendo necessário apenas um décimo da dose utilizada em cães e gatos para causarem os mesmos efeitos em ruminantes (KÄSTNER, 2006; ABRAHAMSEN, 2013)

A xilazina é um $\alpha 2$ -adrenérgico pouco seletivo, quando comparado aos demais de sua classe (Quadro 1) causando efeitos sobre o sistema nervoso central, cardiovascular, respiratório e digestório. Possuem propriedades sedativas, ansiolíticas, analgésicas e relaxante muscular dose-dependente (PLUMBS, 2011; SOUZA et al, 2011; TRANQUILILLI; GRIMM, 2015). Podendo ser facilmente revertida por antagonistas como loimbina e Atipamezole, tornando seu uso mais seguro (CAGNARDI et al, 2016), todavia apenas o segundo consegue recobrar as funções no trato digestório (RIOJA, 2008) (Vide sessão Fase de trans-anestesia).

Quadro 1. Seletividade dos receptores $\alpha 2:\alpha 1$ para agonistas selecionados dos receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos

Fármaco	Seletividade $\alpha 2:\alpha 1$
Xilazina	160:1
Detomidina	260:1
Romifidina	340:1
Medetomidina	1.620:1
Dexmedetomidina	1.620:1

Fonte: Tranquililli e Grimm (2015)

2.3.2 Maleato de acepromazina

O maleato de acepromazina de fórmula molecular $C_{23}H_{26}N_2O_5S$ é agente tranquilizante e sedativo dose-dependente sendo efetivo administrado IV, IM e SC (MASSONE, 2011). Seu uso isolado não é muito frequente em ruminantes (TRANQUILILLI; GRIMM, 2015) em razão de seus efeitos sedativos serem menos pronunciados (HODGSON et al, 2002).

A acepromazina é o principal representante do grupo dos fenotiazínicos. Quando comparada a xilazina, esta possui um período de latência e tempo de ação mais longos tendo início de 15-20 minutos (SCOTT et al, 201; HODGSON et al, 2002) atingindo efeito máximo no período de 30-60 minutos pós administração (PLUMB, 2011) durando até 4-6 horas no organismo (SCOTT et al, 2011).

A acepromazina na dose de 0,01mg/kg administrada por via intravenosa em bovinos promove sedação média, sendo comumente utilizada em cesarianas ou demais cirurgias que mantenham o animal em estação (SCOTT et al, 2011). Mesmo que reduza a responsividade do animal, a acepromazina não promove analgesia, podendo ter seu efeito tranquilizante contestado em pacientes submetidos a estímulos nociceptivos de variados grau (PLUMB, 2011).

2.3 FASE DE PRÉ ANESTESIA

Compreende-se como o período entre a indicação anestésica e o momento de inicia-la. É nesse intervalo que são realizados os primeiros cuidados para a realização do procedimento (jejum, anamnese, exame físico, ambiente) e o planejamento anestésico de acordo com as condições dos pacientes (MASSONE, 2011).

O jejum hídrico e alimentas é indispensável para que seja realizado qualquer procedimento anestésico com segurança. Em ruminantes, o jejum reduz o volume de conteúdo ruminal, por conseguinte, diminui os riscos de regurgitação e compressão do tórax pelo rúmen em animais que, eventualmente, possam entrar em decúbito (SEDDIGHI; DOHERTY, 2016).

O exame físico é essencial para verificar as conformidades dos parâmetros fisiológicos do paciente (FC, FR, TR, TPC, qualidade do pulso, coloração de mucosas) com os da espécie, buscar alterações relevantes para o procedimento anestésico,

verificar os exames hematológicos e bioquímicos, conhecer o temperamento/comportamento do paciente. Apenas munido de todas essas informações é possível estipular um protocolo anestésico seguro e eficiente para o animal (MASSONE, 2011)

Independente da espécie, o local para a realização de procedimentos anestésicos e cirúrgicos deve ser reservado, tranquilo, limpo, com boa iluminação e ventilação, com estruturas para contenção física e temperatura ambiente aprazível evitando se estresse que interfere no efeito dos agentes anestésicos (MASSONE, 2011).

2.4 FASE DE TRANS-ANESTESIA

Compreende o momento a partir da indução anestésica até o início da recuperação anestésica. É o período mais laborioso para os anestesistas, pois é necessário extrema atenção, cuidados na monitoração do paciente e ser capacitado a identificar, interpretar e intervir rapidamente sinais de desestabilidade, provenientes do procedimento cirúrgico e/ou anestésico, que o paciente venha apresentar (MASSONE, 2011).

2.4.1 Sistema nervoso central

A xilazina possui alta lipossolubilidade o que permite sua passagem pela barreira hematoencefálica, deprimindo o SNC, causando sedação. Esse efeito se explica pela presença de receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos em terminações nervosas pré e pós-sinápticas de neurônios que compõem o sistema nervoso central e autônomo. Quando um $\alpha 2$ -agonista se liga aos receptores, modulam a liberação de noradrenalina na fenda sináptica e, conseqüentemente, as reações simpatomiméticas e o estado de alerta do animal (LANGER, 1981). Este por sua vez se torna menos responsivo ao ambiente.

Os fenotiazínicos são fármacos adrenolíticos e antiespasmódicos que atuam impedindo a liberação de dopamina e bloqueando os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos do SNC, promovendo seu efeito tranquilizante. Também exercem funções anti-histamínicas e antieméticas dose-dependente, altera o mecanismo de

termorregulação, podem levar a hipotermia, além alterar em vários níveis o estado de alerta do animal (PLUMB, 2011).

A forma de atuação de ambos os fármacos ainda não foi completamente elucidada. Acredita-se que a xilazina deprime o mecanismo de termorregulação promovendo a hipotermia ou hipertermia, dependente da temperatura ambiental (PLUMB, 2011) a acepromazina tende a causar hipotermia pelo bloqueio hipotalâmico associado a vasodilatação cutânea (SPINOSA, 1999).

2.4.2 Sistema cardiovascular

Inicialmente a xilazina promove um pico de pressão arterial, seguido de um período mais duradouro de hipotensão, com bloqueio cardíaco secundário e arritmias, reduzindo o débito cardíaco em até 30% do valor de base (PLUMBS, 2011).

A baixa seletividade da xilazina pelos receptores α é responsável por esse efeito dúbio, fazendo com que ela se ligue concomitantemente em receptores α_1 e α_2 . Os receptores α_1 -agonistas estão presentes na parede de vasos sanguíneos e o seu estímulo provoca a vasoconstrição periférica primária e o pico de pressão (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005).

Contudo, a bradicardia acentuada ocorre por duas vias simultâneas. Primeiramente, o nervo vago repleto de receptores- α_2 é estimulado a deprimir o coração, paralelamente os barorreceptores periféricos sinalizam ao sistema nervoso central a presença da vasoconstrição. A soma dos estímulos resulta em um efeito deletério sobre o sistema cardiovascular, onde além da bradicardia persistente, também é observa-se a hipotensão prolongada e bloqueio atrioventricular (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005; REZENDE et al, 2015).

Já a acepromazina normalmente não interfere diretamente na frequência cardíaca, contudo pode alterar a hemodinâmica (HODGSON et al, 2002; SEDDIGHI; DOHERTY, 2016). Sua atuação bloqueando os receptores α_1 -agonistas de vasos periféricos, gera uma hipotensão volume-dependente. A redução da resistência vascular periférica estimula uma resposta central reflexa caracterizada pelo aumento da frequência e débito cardíacos (MUIR; MASON, 1993).

2.4.3 Sistema respiratório

Em pequenos animais, os parâmetros de oxigenação não são comumente alterados pela administração de $\alpha 2$ -agonistas isoladamente, exceto quando associados a opioides, outros agentes sedativos ou anestésicos, quadros de cianose podem ser observados (TRANQUILILLI; GRIMM, 2015)

A xilazina e a acepromazina possuem efeitos insignificantes sobre a função respiratória em doses recomendadas para sedação leve de ruminantes. Contudo, em doses excedentes a Xilazina é capaz de gerar grande depressão desse sistema (HODGSON et al, 2002)

Os fármacos utilizados para sedações profundas ou anestésias gerais em ruminantes tem efeito depressor sobre a função respiratória. A redução da frequência respiratória e do volume corrente podem causar complicações como hipercapnia e hipoxemia. Esses efeitos são mais acentuados em animais não jejuados devido a compressão pulmonar causada pelo grande volume desses órgãos quando repletos (KASTER, 2006)

2.4.4 Trato digestório

A saliva é a principal secreção digestória produzida pelos bovinos. Os ruminantes adultos produzem em média 170-180 L diários e essa está diretamente relacionada ao tempo de mastigação do animal (MEMBRIVE, 2016).

O mecanismo de ação dos fármacos anestésicos sobre as glândulas salivares ainda não foi elucidado, pois depreende-se que a alimentação é o gatilho da produção e liberação da saliva e a mesma está ausente durante os procedimentos anestésicos (VALVERDE; DOHERTY, 2008). Sabe-se apenas que a composição se altera em ovinos submetidos a anestesia geral nas concentrações de Na^+ , K^+ e HPO_2 , mas ainda se apresenta fluida e mucosa (KAY, 1960).

Naturalmente os bovinos produzem um grande volume de gases, dos quais 60% é CO_2 e 40% CH_4 , que são liberados voluntariamente pela eructação (MEMBRIVE, 2016). Todavia, em anestésias gerais e sedações profundas, a motilidade ruminoreticular e a eructação se tornam reduzidas ou ausente e esses gases passam a se acumulam no órgão causando timpanismo. A distensão ruminal por sua vez

comprime o tórax e os demais órgãos abdominais como o fígado, reduzindo o fluxo de retorno pela veia cava cauda e, conseqüentemente o débito cardíaco. Esses efeitos podem ser evitados apenas colocando o animal em decúbito esternal após o procedimento (SEDDIGHI; DOHERTY, 2016).

Em relação a hipomotilidade, existem receptores $\alpha 2$ -agonistas na musculatura da parede ruminoreticular, por conseguinte, seus agonistas atuam inibindo a contração ruminal primária, associada a contração reticular, e suprime a contração secundária. Na dose de $0,02\text{mg.Kg}^{-1}$ xilazina alcança concentrações plasmáticas suficientes para atua no receptores α -agonistas do rúmen inibindo a liberação de acetilcolina que é responsável por mediar as sinapses de contração ruminal resultando em e timpanismo (RUCKEBUSCH; ALLAL,1987; RIBEIRO et al, 2012)

2.5 FASE PÓS-ANESTÉSICA

Período entre o início da recuperação anestésica até o completo reestabelecimento das funções vitais do paciente, subdividido em dois momentos: imediato e mediato ou tardio. O primeiro momento é o mais crucial, quando ocorre o início do despertar de forma desorientada, requerendo maiores cuidados para que o animal não se machuque, até ele retorna à posição quadrupedal espontaneamente, evitando ao máximo estímulos desnecessários (MASSONE, 2011).

Em sequência, inicia o período de recuperação tardio apenas para animais que não se recuperam completamente durante o primeiro momento por algum tipo de deficiência orgânica que atrasa a metabolização anestésica ou traumas cirúrgicos muito extensos, sendo necessário vigilância periódica.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFRA, Protocolo 021/2016 (CEUA) – 23084.006670/2016-28 (Ufra), no qual verificou que foram atendidas todas as exigências da Lei Federal 11.794/08 (Lei Arouca), sendo respeitados os Princípios Éticos da Experimentação Animal do COBEA

3.1 ANIMAIS E LOCAL DA REALIZAÇÃO

Foram utilizados 11 bezerros bubalinos mestiços Murrah x Mediterrâneo, sendo cinco fêmeas e seis machos, com média de 8,63 meses e 204,13kg, hígidos e submetidos a exames laboratoriais (Prancha 1. Figura A e B). Os animais pertencem ao Biotério Unidade de Bubalinocultura Leiteira Eva Daher Abufaiad da Universidade Federal Rural da Amazônia (BUBali/Ufra) (Prancha 1. Figura C), criados sob sistema extensivo de pastejo, ingerindo leite materno, pastagens e água, coabitando com animais adultos da mesma espécie.

3.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

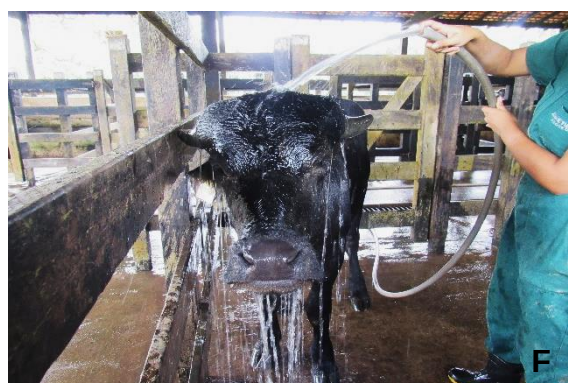
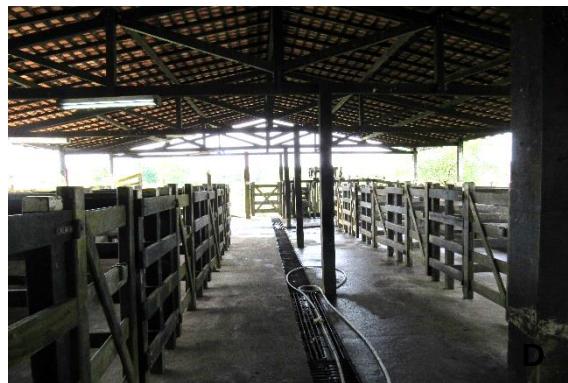
Os animais eram mantidos em baias (Prancha 1. Figura D) para jejum hídrico e alimentar de pelo menos 24h. Recebiam banho de aspersão (Prancha 1. Figura F) no início da manhã. Após 30 minutos eram avaliados e encaminhados para o tronco de contenção tipo brete (Prancha 1. Figura E) para administração do fármaco.

Foram realizados quatro tratamentos distintos com cloridrato de xilazina 2%, nas doses de 0,02 mg.Kg⁻¹ (BX₁) e 0,04 mg.Kg⁻¹ (BX₂), e maleato de acepromazina 1%, nas doses de 0,01 mg.Kg⁻¹ (BA₁) e 0,02 mg.Kg⁻¹ (BA₂), administrados por via intravenosa isoladamente (Quadro 2). Em um primeiro momento seis bezerros receberam o tratamento BX₁ e cinco bezerros o tratamento BA₁, após o intervalo de seis dias os tratamentos foram alternados entre os animais. O mesmo método de organização foi utilizado para os tratamentos BX₂ e BA₂ de modo que todos os animais foram submetidos aos quatro tratamentos, com intervalo entre administrações de seis dias.

Quadro 2: Distribuição dos animais nos seguintes grupos experimentais

Fármaco	Dose
BA (Acepromazina 1%)	BA ₁ (0,01mg.Kg ⁻¹)
	BA ₂ (0,02mg.Kg ⁻¹)
BX (Xilazina 2%)	BX ₁ (0,02mg.Kg ⁻¹)
	BX ₂ (0,04mg.Kg ⁻¹)

Prancha 1. Animais e local de realização do experimento. Figura A e B: Bezerros bubalinos. Figura C: Biotério Unidade de Bubalinocultura Leiteira Eva Daher Abufaiad. Figura D: Baías de alocação dos animais. Figura E: Tronco de contenção. Figura F: Banho de aspersão Foto: Elisa Satomi



O experimento seguiu um cronograma envolvendo todas as atividades desenvolvidas em cada procedimento (Quadro 3). Iniciando com a avaliação física do animal e cálculo de dose. As aferições durante o período trans-anestésico ocorreram aos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após a infusão do fármaco, sendo registradas na ficha anestésica individual assim como a avaliação do grau de sedação, o horário do início e fim da sedação, tempo de ação, os eventos e reações adversas ocorridos.

Quadro 3. Cronograma das atividades desenvolvidas durante os procedimentos anestésicos.

	ANESTESIA							
Ação / Mensuração	PRÉ	TRANS						
	MOMENTOS (min)							
	Mbasal	M10	M20	M30	M40	M50	M60	Mn
Avaliação física	*							
Cálculo das doses	*							
Colocação da agulha hipodérmica	*							
Conexão da seringa	*							
Infusão do anestésico	*							
Retirada da agulha	*							
Período de latência		*						
Mensuração dos parâmetros	*	*	*	*	*	*	*	*
Mensuração do grau de sedação		*	*	*	*	*	*	*
Mensuração Tempo de ação		*	*	*	*	*	*	*

Mn: Momento da ultima aferição (M180)

Para a avaliação física (Mbasal), a frequência cardíaca (FC) e movimentos ruminais (mrpm) foram mensuradas com auxílio de estetoscópio, a frequência respiratória pela movimentação do gradil-costal, a temperatura retal foi aferida com termômetro clínico digital e a qualidade do pulso avaliada pela leve pressão digital da artéria coccígea (Prancha 2). A coloração de mucosas (oral, conjuntiva e vaginal) e o tempo de perfusão capilar (TPC) foram avaliados visualmente. O temperamento do animal era observado por seu comportamento no tronco de contenção.

Prancha 2. Exame físico dos animais. Figura A: Auscultação cardíaca. Figura B: Auscultação ruminal. Figura C. Aferição da temperatura retal. Figura D: Verificação da qualidade do pulso na artéria coccígea. Foto: Elisa Satomi



3.3 ADMINISTRAÇÃO DO FÁRMACO

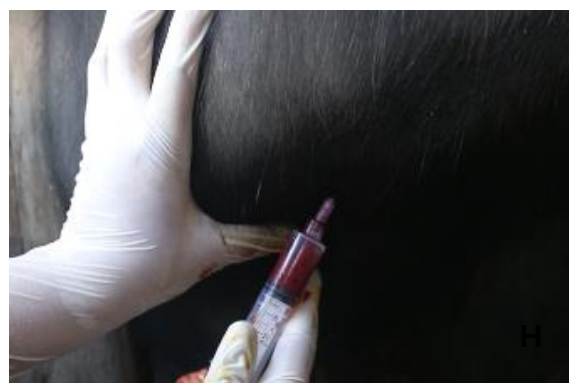
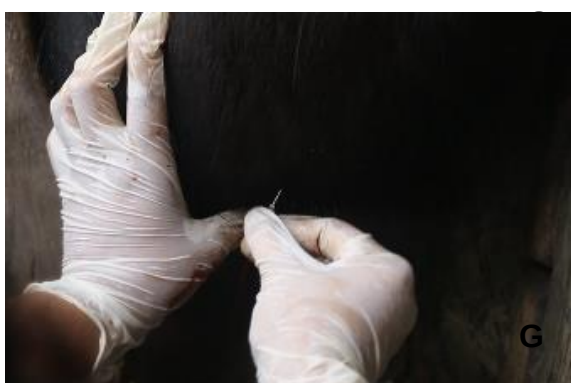
A princípio todos os materiais necessários foram dispostos e organizados sob a bancada (Prancha 3. Figura A). Após a contenção física foi realizada a limpeza do sulco jugular, região ventrolateral a traqueia, com água e sabão, desengorduramento com álcool e antissepsia com iodo 2%.

Para fins de cálculo de dose, durante a avaliação física foi realizada a mensuração do perímetro torácico de cada bezerro. Segundo Alcântara (2006), é possível correlacionar o peso vivo do animal (PV) com o perímetro torácico (PT) do mesmo através da fórmula: $PV = 78,8014 \times (PT)^{2,5272}$ para fêmeas e $PV = 58,4155 \times (PT)^{2,9112}$ para machos, assim determinando o peso vivo dos animais em quilos (Kg).

Os volumes calculados foram aspirados em seringas de 1mL, com intervalo de 0,14 - 0,44mL entre o menor e maior volume, e transferidos para seringas de 10mL, para posterior diluição em solução fisiológica de NaCl 0,9% até que fosse alcançado o volume total de 5mL.

O fármaco foi infundido por via intravenosa, por meio da canulação da jugular, com auxílio de agulhas hipodérmicas 1,2x40mm 18G 1 ½ (©2019 BD - Becton, Dickinson e Companhia, Rua Alexandre Dumas, 1976, Chácara Santo Antônio, São Paulo - SP). Os agentes anestésicos empregados foram fabricados pela empresa brasileira de medicamentos veterinários Syntec com os nomes comerciais de Xilazin 2% (20mg.mL⁻¹ de Cloridrato de xilazina) e Apromazin 1%. (10mg.mL⁻¹ de Maleato de acepromazina).

Prancha 3. Procedimento para administração dos medicamentos. Figura A: Disposição dos materiais. Figura B: Fármacos utilizados. Figura C: Mensuração do fármaco. Figura D: Diluição do fármaco. Figura E: Contenção de cabeça. Figura F: antissepsia do sulco jugular. Figura G: Garrote e Punção jugular. Figura H: Infusão do fármaco. Foto: Elisa Satomi



3.4 MENSURAÇÃO DOS EFEITOS DA ANESTESIA

3.4.1 Mensuração do período de latência

O período de latência inicia-se a partir do fim da infusão do fármaco estendendo-se até o início do surgimento dos primeiros sinais dos efeitos sedativos e/ou tranquilizantes demonstrando alterações comportamentais que se traduzem por redução da reatividade a estímulos, rebaixamento da cabeça, sinais de incoordenação motora ou desequilíbrio, ptose palpebral e labial, sialorreia, emissão de mugidos e pisando em pinça (MASSONE, 2003).

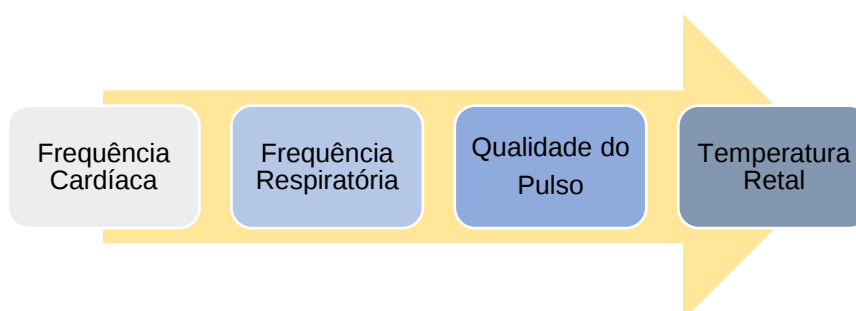
3.4.2 Mensuração do tempo de ação

O tempo de ação foi definido com o intervalo entre a administração do fármaco e a recuperação completa do animal, que passaria a manter posição quadrupedal sem sinais de desequilíbrio, a capacidade de caminhar sem incoordenação, demonstrando-se consciente e orientado.

3.4.3 Mensuração dos parâmetros fisiológicos

Os parâmetros fisiológicos foram aferidos antes do ato anestésico sendo denominado como período basal (M_{basal}) e nos tempos anestésicos subsequentes ao fim da infusão do fármaco (M₁₀, M₂₀, M₃₀, M₄₀, M₅₀, M₆₀, M₉₀, M₁₂₀, M₁₅₀ e M₁₈₀). As mensurações seguiam a ordem cronológica consoante a Figura C. Não foi realizada a aferição do M₀, visto que o estresse da contenção física geraria dados ilusórios.

Figura A. Ordem cronológica das mensurações



3.4.4 Mensuração do grau de sedação

Após a aferição das funções vitais, a sedação do animal era classificada entre um dos seis graus de acordo com os sinais - o estado de consciência, sonolência, responsividade a estímulos sonoros e/ou nociceptivo - que o mesmo apresentava no momento, conforme a escala de Ramsay (Quadro 4), gerando uma pontuação que seria lançada na ficha anestésica.

Quadro 4. Escala de Ramsay (modificada)

Escala de Ramsay (modificada)	
Grau 1	Ansioso, agitado, inquieto.
Grau 2	Orientado e tranquilo
Grau 3	Dormindo, respondendo prontamente a estímulos sonoros.
Grau 4	Dormindo, respondendo com lentidão aos estímulos sonoros.
Grau 5	Dormindo, reagindo apenas a estímulos dolorosos.
Grau 6	Sem respostas a estímulos nociceptivos.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises foram realizadas no programa estatístico SAS for Windows Versão 9.3 (SAS/STAT, SAS Institute Inc., Cary, NC). Todos os dados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (média $\pm$ EPM). As variáveis-resposta contínuas foram submetidas aos testes de normalidade de resíduos e homogeneidade de variâncias, por meio do *Guided Data Analysis Solutions* do SAS. As variáveis que não obedeceram aos pressupostos foram transformadas em conformidade.

As búfalas foram submetidas aos quatro tratamentos propostos (Acepromazina 0,01 ou 0,02mg/kg, Xilazina 0,02 ou 0,04mg/kg) e acompanhadas ao longo dos 13 tempos experimentais (T_{Basal}-T₁₈₀ minutos). As variáveis-resposta - frequência cardíaca; frequência respiratória; movimentos ruminais por 3 minutos; temperatura retal (T^oC); pulso da artéria coccígea; e grau de sedação - foram analisadas como medidas repetidas no tempo, considerando os efeitos de tratamento, tempo e interação entre eles (tratamento*tempo). A análise da ANOVA foi realizada utilizando o procedimento MIXED e o teste de médias ajustado Tukey-Kramer, do SAS.

As demais variáveis – latência dos bloqueios; e duração dos bloqueios - foram comparadas entre os tratamentos por ANOVA, por meio do teste de médias LSMEANS, usando o procedimento GLIMMIX do SAS.

Os gráficos foram confeccionados usando o programa Sigmaplot (versão 12.0). As tabelas foram confeccionadas usando o programa Microsoft Excel versão 2007 para Windows 7.0. A diferença significativa foi considerada quando $P \leq 0,05$.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 PERÍODO DE LATÊNCIA E TEMPO DE AÇÃO

4.1.1 Período de latência (PL) e Tempo de ação (TA)

O início de ação ou período de latência do cloridrato de xilazina 2% na dose de 0,02mg.kg⁻¹ demonstrou os primeiros sinais de sedação aos 3,73±0,57 minutos. Já a dose de 0,04mg.kg⁻¹ apresentou média de efeito aos 2,36±0,39 minutos. Todavia não houve diferença estatística entre as doses de xilazina utilizadas ($P > 0,05$) (Tabela 1).

Nesse estudo, pode ser observado que a xilazina por via IV, em ambas as doses, apresentou período de latência curto, com valores médios inferiores aos relatados por Hodgson et al (2002), que afirmam observar os primeiros efeitos sedativos com 5 minutos, e similares aos de Cagnardi et al (2016), que obtiveram o início de ação 2,8±0,78 minutos após a administração.

Também não se observou um efeito da dose no período de latência ($P > 0,05$) quando da administração de maleato de acepromazina cujos valores iguais a 4,0 (BA₁) e 5,33±0,88 (BA₂), foram inferiores aos resultados obtidos por Hodgson et al. (2002) que induziram tranquilização em vacas no intervalo de 10 minutos, e Scott et al. (2016) que afirma que o período de ação da acepromazina é 15-20 minutos. Todavia entre os anestésicos (BA₂ x BX₂) foi observado diferença significativa no período de latência ($P \leq 0,05$), principalmente pela sensibilidade dos ruminantes aos $\alpha 2$ -agonistas (ABRAHAMSEN, 2013)

Após a administração de xilazina 2% na dose de 0,02 mg.Kg⁻¹ (BX₁) foram observados efeitos sedativos até 76,36 ±12,30 minutos. Na dose de 0,04mg.Kg⁻¹ (BX₂) o efeito foi prolongado até 90,91±14,24 minutos. A diferença entre o tempo de ação dos grupos BX₁ e BX₂ não foi significativa ($P > 0,05$) (Tabela 1).

O tempo de ação do Grupo BX₂ demonstrou-se superior ao experimento de Ribeiro et al (2012) que relataram duração de 60 minutos de efeito em dose 7,5 vezes maior que a utilizada nesse estudo. Demais experimentos em que a xilazina foi administrada IV, relataram que os efeitos sedativos perduraram por 88±28,7 minutos na dose de 0,2mg.Kg⁻¹ em bezerros bovinos (CAGNARDI et al., 2016) e 289,54±76,83 minutos na dose de 0,3mg.Kg⁻¹ em bezerros bovinos (RIOJA et al., 2008), podendo-se observar a necessidade de um tempo maior para metabolização desse agente na

espécie bubalina. Todavia, estudos nesse âmbito para tal espécie ainda não estão disponíveis.

O tempo de ação do maleato de acepromazina no grupo BA₁ foi de 8,18 minutos e no BA₂ de 24,45 ±16,64 minutos, não havendo diferença estatística entre os grupos. Resultados estes que diferem com Scott et al. (2016) que relatam a duração de efeito por até 6 horas em vacas.

Houve diferença entre os Grupos BA e BX₂ na duração dos tratamentos (P≤0,05), isso pode ser explicado devido a acepromazina ter sido utilizada de forma isolada. Seddighi; Doherty (2016) relatam melhor sedação pelo fármaco em sinergismo com α2-agonista e opioides. (Tabela 1).

Tabela 1. Médias e erro das médias dos períodos latência e Tempos de ação do maleato de acepromazina 1% e cloridrato de xilazina 2% administrados por via intravenosa em bezerros bubalinos

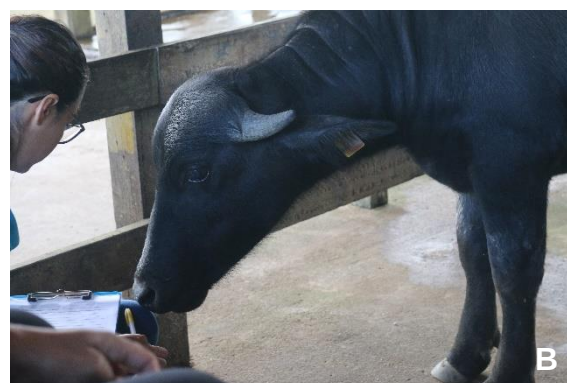
Variáveis	Anestésicos			
	Dose			
	Acepromazina 1%		Xilazina 2%	
	BA ₁ 0,01mg.Kg ⁻¹	BA ₂ 0,02mg.Kg ⁻¹	BX ₁ 0,02mg.Kg ⁻¹	BX ₂ 0,04mg.Kg ⁻¹
Período de latência (min)	4,0 <i>ab</i>	5,33±0,88 <i>a</i>	3,73±0,57 <i>ab</i>	2,36±0,39 <i>b</i>
Tempo de ação (min)	8,18 <i>b</i>	24,45 ±16,64 <i>b</i>	76,36 ±12,30 <i>ab</i>	90,91±14,24 <i>a</i>

Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença estatística (P<0,05)

4.2 EFEITOS DO FÁRMACO

A administração de xilazina por via intravenosa demonstrou o efeito de sedação dose-dependente, sonolência, ptose palpebral (Prancha 4; Figura A), redução dos reflexos protetores e da altura da cabeça em relação ao solo (Prancha 4; Figura B), incoordenação, pisando em pinça (Prancha 4; Figuras C e D), abertura dos membros (Prancha 4; Figura E), desequilíbrio, decúbito, protusão de língua (Prancha 4; Figura F) em ambos os grupos.

Prancha 4. Efeitos sedativos da administração intravenosa de Xilazina. Figura A: Ptose palpebral. Figura B: Rebaixamento da cabeça. Figura C e D: Animal pisando em pinça. Figura E: Animal apresentando abertura de membros anteriores. Figura F: Protusão de língua. Fotos: Elisa Satomi

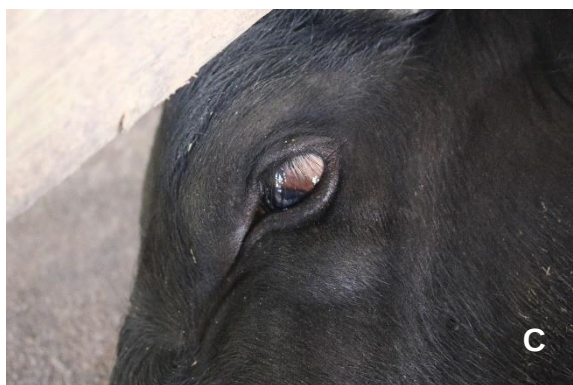


O Grupo BX₁ apresentou sedação leve a moderada com decúbito esternal com posição de autoauscultação (Prancha 5; Figura A) em 5 animais antes da primeira aferição pós-administração, tornando-os pouco responsivos aos estímulos ambientais. Nessa dose, apenas dois bezerros apresentaram decúbito lateral e perda da consciência momentânea retornando à posição esternal quando estimulado, porém incapacitado de manter estação. Os demais animais retornavam a posição quadrupedal espontaneamente, quando estimulados.

O Grupo BX₂ exibiu efeitos similares ao Grupo BX₁ adicionando-se o relaxamento muscular (Prancha 5; Figura B) e a sedação de moderada a profunda.

Destes, cinco bezerros apresentaram decúbito lateral (Prancha 5; Figura D) e inconsciência. Apenas um animal atingiu o plano anestésico com rotação de globo ocular (Prancha 5; Figura C), inconsciência, relaxamento muscular e ausência de resposta a estímulo sonoros e táteis. Os demais animais demonstraram dificuldade e desequilíbrio ao retornar à posição de estação sob estímulo.

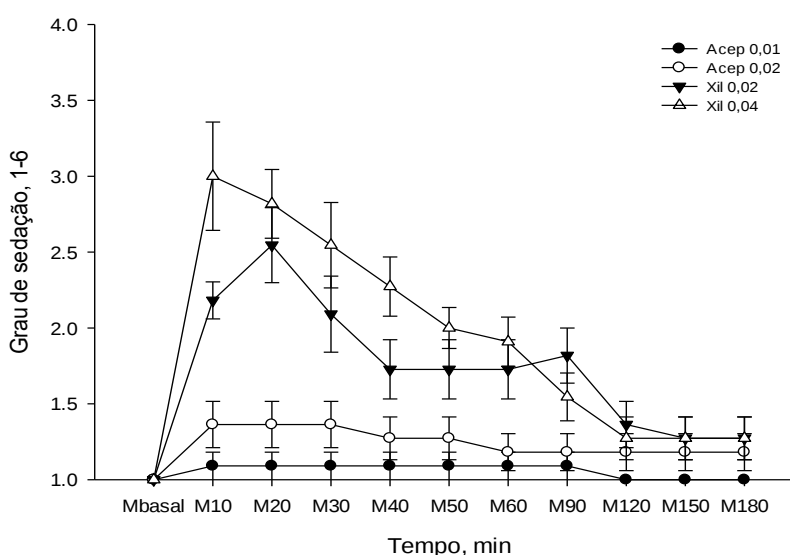
Prancha 5. Efeitos dose-dependentes da xilazina. Figura A: Animal em decúbito esternal em posição de autoauscultação. Figura B: Animal com relaxamento de membros posteriores. Figura C: Animal em plano anestésico com rotação de globo ocular. Figura D: Animal em decúbito lateral e inconsciente.



Em estudos similares de administração intravenosa de xilazina para diversas finalidades, os efeitos sedativos com baixa tendência ao decúbito foram obtidos nas doses de $0,1 \text{ mg.Kg}^{-1}$ em bovinos adultos (RIBEIRO et al, 2012), $0,05\text{-}0,1 \text{ mg.Kg}^{-1}$ bezerros bovinos (SEDDIGHI; DOHERTY, 2016), $0,0075\text{-}0,05 \text{ mg.Kg}^{-1}$ (ABRAHAMSEN, 2013) $0,05\text{-}0,03 \text{ mg.Kg}^{-1}$ (VALVERDE; DOHERTY, 2008). Já os experimentos em que se objetivava-se o decúbito em bezerros bovinos apontaram as doses de $0,3 \text{ mg.Kg}^{-1}$ (RIOJA et al, 2008), demonstrando a maior sensibilidade dos bubalinos aos $\alpha 2$ -agonistas.

Com o maleato de acepromazina houve diferença estatística tanto entre os fármacos quanto entre as doses administradas ($P<0,01$). No grupo BA₁ foi notado tranquilização em apenas dois animais com leve rebaixamento da cabeça e ausência de interesse aos estímulos ambientais, mantendo a posição quadrupedal e o estado de alerta. Já no grupo BA₂ cinco animais demonstraram sinais de tranquilização similares ao grupo anterior e não responsivos a manipulação. (FIGURA B) Os demais bezerros permaneceram inquietos e ansiosos durante as aferições. A ausência de efeito sobre os demais bezerros, difere com Scott et al (2011) que afirmam a eficiência da utilização de 8-6 mg/600kg (0,008-0,01 mg.kg⁻¹) de acepromazina para sedação moderada em vaca submetidas a cesárias.

Figura B. Variação do grau de sedação durante os tempos experimentais da utilização de Acepromazina (0,01 e 0,02 mg/Kg) e da Xilazina (0,02 e 0,04 mg/Kg)



Também foi possível observar o efeito dose-dependente do Cloridrato de xilazina sobre a frequência cardíaca. O grupo BX₁ apresentou média $36,72\pm0,55$ e o grupo BX₂ apontou média de $34,14\pm0,46$, este último apresentou maior quadro de bradicardia (Tabela 2)

Os efeitos cardiopulmonares descritos no experimento de Hodgson et al (2002) e Ribeiro et al (2012) corroboram os dados deste estudo, onde os grupos que receberam xilazina apresentaram a redução mais significativa na frequência cardíaca até o intervalo M10, enquanto que a frequência respiratória do Grupo BX₁ declinou até a M20 e o Grupo BX₂ sofreu decréscimo até o intervalo M40, seguidos de médias constantes até a liberação do animal. (Figura C e D)

Tabela 2. Médias e erro das médias das frequências cardíacas (FC) e frequências respiratórias (FR) do maleato de acepromazina 1% e cloridrato de xilazina 2% administrados por via intravenosa em bezerros bubalinos

Variáveis	Anestésico							
	Dose							
	Acepromazina 1%				Xilazina 2%			
	BA ₁ 0,01mg.Kg ⁻¹		BA ₂ 0,02mg.kg ⁻¹		BX ₁ 0,02mg.kg ⁻¹		BX ₂ 0,04mg.Kg ⁻¹	
FC (bpm)	44,08	0,66 a	44,03	0,89 a	36,72	0,55 b	34,14	0,46 c
FR (rpm)	14,88	0,34	13,61	0,24	13,73	0,41	12,31	0,29

Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença estatística ($P < 0,05$)

No Grupo BA não houve variação significativamente da frequência cardíaca e respiratória dos animais entre as doses. O grupo BA₁ teve média de $44,08 \pm 0,66$ bpm e $14,88 \pm 0,34$ rpm enquanto o grupo BA₂ obteve média de $44,03 \pm 0,89$ bpm e $13,61 \pm 0,24$ rpm, valores muito próximos do basal (Figura C). Havendo diferença estatística apenas da frequência cardíaca deste grupo quando comparado ao grupo BX ($P < 0,01$) (Tabela 2). A acepromazina não exerce efeitos diretos na frequência cardíaca (SEDDIGHI; DOHERTY, 2016) e respiratória (SCOTT et al, 2011), ratificando os dados presentes neste estudo.

Figura C. Variação da Frequência cardíaca durante os tempos experimentais da utilização de Acepromazina (0,01 e 0,02mg/Kg) e da Xilazina (0,02 e 0,04 mg/Kg)

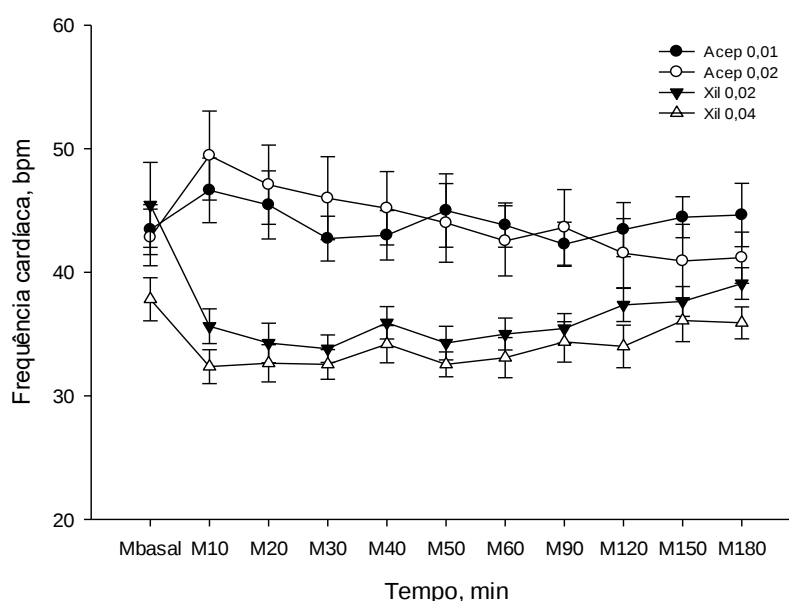
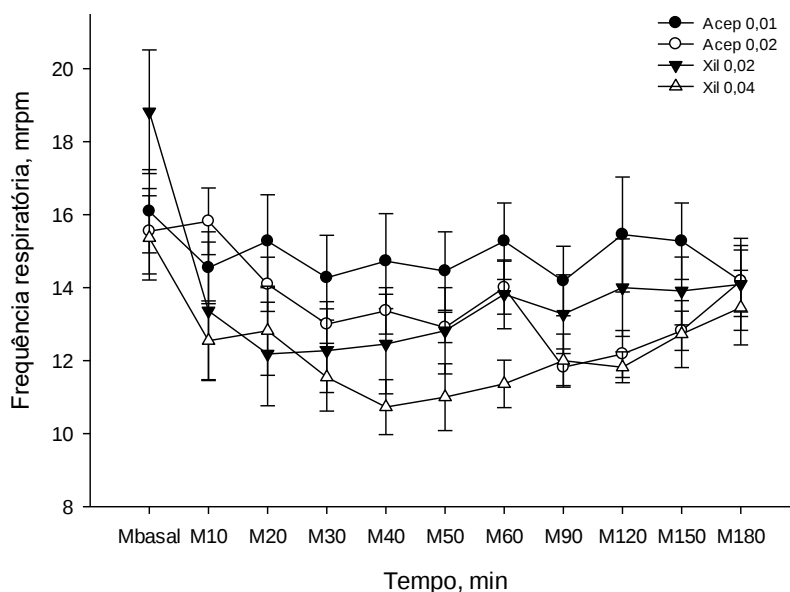


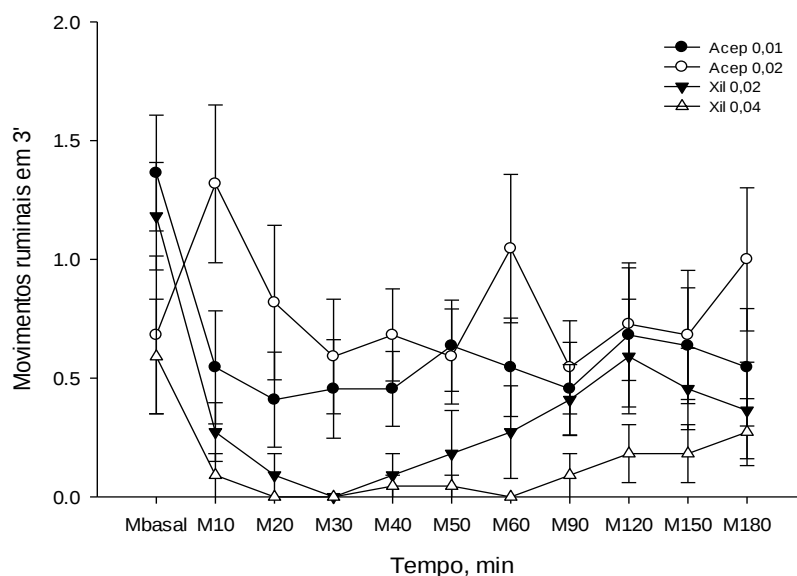
Figura D. Variação da Frequência respiratória durante os tempos experimentais da utilização de Acepromazina (0,01 e 0,02 mg/Kg) e da Xilazina (0,02 e 0,04 mg/Kg)



A motilidade intestinal sofreu interferência direta em ambos os grupos. O efeito dose-dependente dos fármacos também se fez presente, Em todos os tempos experimentais a hipomotilidade causada pela xilazina se fez superior a acepromazina. Havendo diferença estatística também entre os grupos ($P = 0,02$).

A xilazina demonstram uma curva de efeito ao longo do tempo, com a redução acentuada até M10 e episódios de atonia, seguido do retorno gradativo da motilidade a partir de M30 (Figura E) A redução da motilidade já havia sido prevista, todavia no grupo BX² esse efeito foi observada por um período de 60 minutos, similar ao experimento de Ruckebush; Allal (1987) que propôs a média de $50,5 \pm 0,91$ minutos com dose semelhante, e superior ao tempo estimado por Ribeiro et al (2012) e que relatam apenas 50 minutos de hipomotilidade utilizando a dose $0,1 \text{ mg.Kg}^{-1}$, ambos em bovinos.

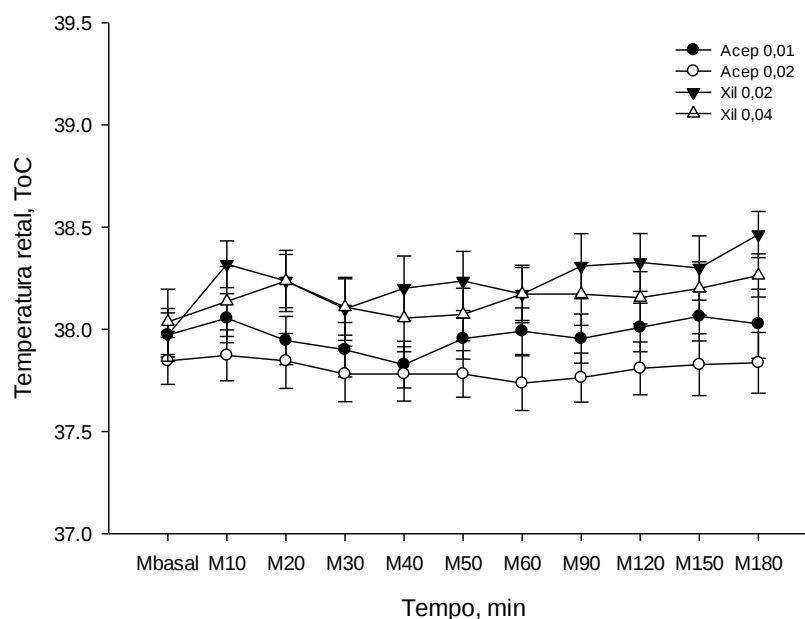
Figura E. Variação da motilidade ruminal durante os tempos experimentais da utilização de Acepromazina (0,01 e 0,02 mg/Kg) e da Xilazina (0,02 e 0,04 mg/Kg)



Em relação a temperatura retal, não houve diferença estatística entre eles ($P=0,08$), havendo apenas efeito significativo em relação ao tempo ($P < 0,01$). Os bezerros do grupo BA não demonstraram variações significativas na temperatura retal com médias de $37,97 \pm 0,04$ (BA_1) e $37,81 \pm 0,04$ (BA_2), divergindo do efeito hipotérmico comumente causado pelos fenotiazínicos (PLUMB, 2011; SPINOSA, 1999) possivelmente a ausência de efeito seja causada pelas baixas doses utilizadas no experimento.

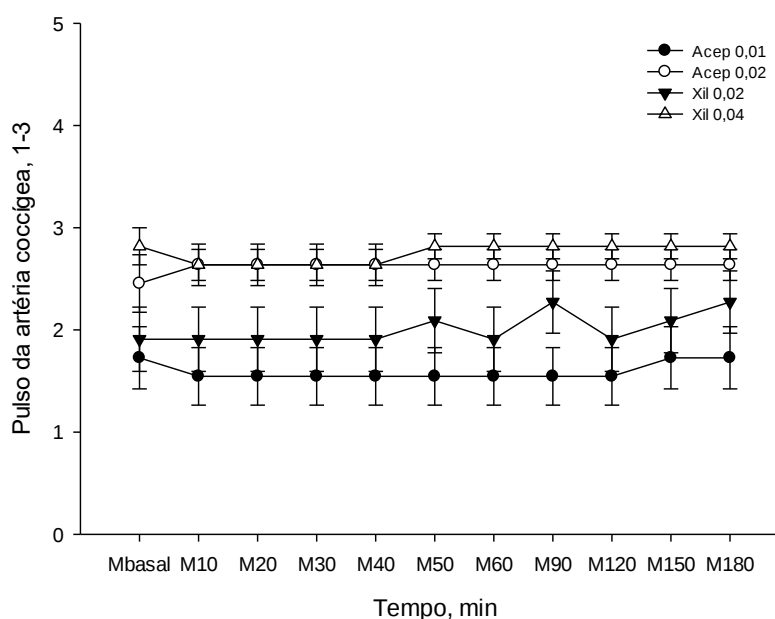
Todavia, a xilazina promoveu pequena elevação da temperatura retal em ambos os grupos, que obtiveram como média $38,24 \pm 0,04$ (BX_1) e $38,15 \pm 0,04$ (BX_2). Ainda não foi esclarecido a real forma de atuação da xilazina sob o hipotálamo, sabe-se apenas que ela interfere no mecanismo de termorregulação, permitindo que a temperatura ambiente influencie diretamente na temperatura do animal (PLUMB, 2011) (Figura F).

Figura F. Variação da temperatura retal durante os tempos experimentais da utilização de Acepromazina (0,01 e 0,02 mg/Kg) e da Xilazina (0,02 e 0,04 mg/Kg)



A qualidade do pulso apresentou grau de significância onde o $BA_1 = BX_2 > BX_1 > BA_1$ ($P < 0,01$), onde os animais do grupo BA_1 apresentaram hipotensão com maior frequência (Figura G). Não havendo diferença estatística em relação ao tempo ($P = 0,33$) ou a relação tempo x tratamento ($P = 0,40$). Segundo Ruckebush; Allal (1987), os fenotiazínicos atuam em receptores α_1 -agonistas presentes em vasos periféricos promovendo a hipotensão descrita, todavia a dose-efeito não foi observada neste experimento.

Figura G. Variação da qualidade do pulso na artéria coccígea durante os tempos experimentais da utilização de Acepromazina (0,01 e 0,02 mg/Kg) e da Xilazina (0,02 e 0,04 mg/Kg)



4.3 REAÇÕES ADVERSAS

Dentre os efeitos obtidos por meio da administração intravenosa de xilazina foi possível observar sialorréia (Figura H), sem relação dose-efeito, onde todos os animais em ambos ou grupos (BX₁ e BX₂) apresentaram a alteração em intensidade variada e perdurando por períodos distintos, assim como sinais de delírio associados a vocalização esporádica enquanto o animal estava sonolento (Figura I). Sistemicamente, a bradicardia e a bradipnéia acentuadas e o decúbito com a incapacidade de manter estação foram efeitos indesejados quando se realiza uma sedação em baixas doses.

Figura H. Animal apresentando sialorréia intensa



Figura A. Animal com vocalização intensa minutos após a administração de xilazina.



5 CONCLUSÃO

A xilazina administrada por vias intravenosa nas doses de 0,02 e 0,04 mg.Kg⁻¹ resultam em efeito sedativo eficiente em bezerros bubalinos, já o maleato de acepromazina nas doses de 0,01 e 0,02 mg.Kg⁻¹ não produz resultados satisfatórios para o mesmo efeito, além de desencadear hipotensão em um maior número de animais.

O cloridrato de xilazina 2% na dose de 0,02 mg.Kg⁻¹ produz efeito sedativo de leve a moderado, com baixo risco de decúbito, permitindo a realização de procedimentos rápidos e com baixo grau algíco. Na dose de 0,04 mg.Kg⁻¹, sedação alcançou maior nível de profundidade acompanhada de decúbito, permitindo a realização de procedimentos mais invasivos; todavia analgesia não pode ser comprovada.

6 REFERÊNCIAS

- ABRAHAMSEN, Eric J. Chemical restraint and injectable anesthesia of ruminants. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**, v. 29, n. 1, p. 209-227, 2013.
- ALCÂNTARA, D. C. Estudo da correlação entre o perímetro torácico e o peso corporal de búfalos (*Bubalus bubalis*). Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina Veterinária). In: Universidade Federal Rural da Amazônia. Belém, 2006.
- BOESCH, J. M., & CAMPOY, L. Sedation, General Anesthesia, and Analgesia. **Farm Animal Surgery (second edition)**, cap. 5, p. 60–80, 2017.
- CLARKE, K.W., HALL, LW. "Xylazine"—a new sedative for horses and cattle. **Veterinary Record** 85, p.512–7, 1969
- GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; et al. Veterinary anesthesia and analgesia: the fifty edition. **Lumb and Jones**. 5a ed., John Wiley & Sons, 2015.
- HODGSON, D.S., DUNLOP, C.I., CHAPMAN, P.L., AND SMITH, J.A. Cardiopulmonary effects of xylazine and acepromazine in pregnant cows in late gestation. **Am. J. Vet. Res.** 63, 1695–1699, 2002
- KAMAL, T., SHEBAITA, M., IBRAHIM, I. - Physiological responses of lactating buffaloes to shed type. Proceedings of the International Symposium: Prospects of buffalo production in the Mediterranean and the Middle East. Cairo, November. Egito, 1993
- KÄSTNER, S.B.R. A2-agonists in sheep: a review. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.33, p.79-96, 2006
- KAY, R.N.B. The rate of flow and composition of various salivary secretions in sheep and calves. **J. Physiol.** 150, 515–537. 1960
- LANGER, S. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. **Pharmacol Rev** 32, 337–362, 1981
- MASSONE, F. Anestesia local. In: MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas**. Guanabara Koogan, ed. 4, p. 33-48. Rio de Janeiro, 2003.
- MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: Farmacologia e técnicas**. Guanabara Koogan, ed. 6. Rio de Janeiro. 2011
- MEMBRIVE C.M.B. Anatomy and Physiology of the Rumen. In: Millen D., De Beni Arrigoni M., Lauritano Pacheco R. (eds) **Rumenology**. Springer, Cham. 2016
- MUIR, W. W.; MASON, D. E. Effects of diazepam, acepromazine, detomidine, and xylazine on thiamilal anesthesia in horses. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.203, n.7, p.1031-1038, 1993.

OLIVEIRA, C. M. C. et al. Parâmetros sanguíneos e urinários, no pré e pós-parto, de búfalas criadas em sistema exclusivo de pastejo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.23, n.02, abr/jun 2003.

PLUMB, D.C. **Plumb's Veterinary Drug Handbook**. 7th Edtn Pp 1043–7. Wiley-Blackwell, Ames Iowa, USA, 2011

REZENDE, M.L. GRIMSRUD, K.N. STANLEY, S.D. STEFFEY, E.P. MAMA, K.R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics** 38, 15–23, 2015

RIBEIRO, G; DÓRIA. R.G; NUNES. T.C; GOMES, A.L; PEREIRA, W.A; QUEIROZ, F.F; VASCONCELOS, A.B. Effects of intravenous detomidine and xylazine on basal parameters and behavioral responses in bovine. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. 2012 Dec;64(6):1411-7.

RUCKEBUSCH, Y; ALLAL, C. Depression of reticulo-ruminal motor functions through the stimulation of alpha 2-adrenoceptors. **J Vet Pharmacol Ther**;10: 1–10. 1987

SCOTT, Phillip R.; PENNY, Colin D.; MACRAE, Alastair. **Anesthesia. Cattle medicine**. CRC Press, cap. 18, p. 276-282, 2011.

SEDDIGHI, Reza; DOHERTY, Thomas J. Field sedation and anesthesia of ruminants. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**, v. 32, n. 3, p. 553-570, 2016.

SOUZA, J. F. F.; MONTEIRO, E. R.; CAMPAGNOL, D.; RAMOS, R. C.; FRASSON, A. M. F. Evaluation of nociception, sedation, and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of xylazine alone or in combination with lidocaine in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**. v.1, p.1-7, 2011.

VALVERDE, A; DOHERTY, T.J. Anesthesia and Analgesia of Ruminants. In: FISH, R. et al. **Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals, Second Edition**, Cap. 14, p.p 385–411, 2008.