

## AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO MIDAZOLAM/DROPERIDOL NA TRANQUILIZAÇÃO DE SUÍNOS<sup>1</sup>

### EVALUATION OF MIDAZOLAM/DROPERIDOL ASSOCIATION FOR TRANQUILIZATION OF SWINES

José Antonio Marques<sup>2</sup> Carlos Augusto Araújo Valadão<sup>2</sup>  
Francisco José Teixeira Neto<sup>3</sup>

#### RESUMO

Na presente pesquisa, avaliou-se a associação midazolam/droperidol na tranquilização de 11 suínos da raça Landrace. Foram analisadas as frequências cardíaca, respiratória, temperatura retal e hemogasimetria arterial antes e após a administração do midazolam (0,4mg/kg IM) associado ao droperidol (0,4mg/kg IM). As anotações paramétricas e análises hemogasimétricas foram realizadas a intervalos de 10 minutos, durante uma hora após a administração das drogas. Concomitantemente efetuaram-se observações clínicas a respeito da eficácia da tranquilização. Não ocorreram alterações significativas nos parâmetros de frequência cardíaca e equilíbrio ácido-base. A frequência respiratória diminuiu significativamente, quando comparada aos valores basais. O tempo médio de ação das drogas foi de 60 minutos, com período de latência de 3 minutos. Durante a tranquilização houve relaxamento muscular, perda dos reflexos posturais, indiferença ao meio ambiente e manutenção dos reflexos protetores. A análise dos resultados permite indicar a associação midazolam/droperidol para a tranquilização/sedação de suínos.

**Palavras-chave:** Midazolam, Droperidol, anestesia de suínos

#### SUMMARY

The association midazolam/droperidol was evaluated in the chemical restraint of 11 Landrace swines. Cardiac and respiratory rates were studied as well as rectal temperature and blood gas analysis after and before the midazolam (0.4mg/kg)/droperidol (0.4mg/kg) injection. The parametrical values and the blood gas analysis were performed during an hour period after drug administration, at 10 minutes intervals. At the same time, clinical trials were performed about the effectiveness of the tranquilization. Significant changes did not occur in the heart rate and acid-basic equilibrium. The respiratory rate decreased significantly, when compared to basal measurements. The set time of the drug action was that of 60 minutes, with an onset period of 3 minutes. During the tranquilization it was observed muscle relief, loss of the

<sup>1</sup>Financiado pela FAPESP - Proc. 87/1052-8.

<sup>2</sup>Médico Veterinário, Professor Assistente, Doutor do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Campus de Jaboticabal, Rodovia Carlos Tonanni Km 5, 14870-000 - Jaboticabal-SP. Autor para correspondência.

<sup>3</sup>Médico Veterinário, Residente do Hospital Veterinário "GLN" da FCAV-UNESP, Campus de Jaboticabal.

postural reflexes, absence to environmental stimulus and keeping of the pain reflex. The analysis of the obtained results enables to indicate the midazolam/droperidol association for the tranquilization of swines.

**Key words:** Midazolam, Droperidol, swine anaesthesia.

## INTRODUÇÃO

O estresse, é uma ocorrência freqüente nos suínos que, quando submetidos à contenção para exames clínicos, transporte, agrupamento ou mesmo procedimentos cirúrgicos, manifestam alterações cardiorrespiratórias graves que podem levá-los à morte. Desta forma, levando-se em consideração estes fatores, o uso de drogas tranqüilizantes ou ansiolíticas é recomendado para minimizar ou abolir estas reações indesejáveis.

### Droperidol

O droperidol é um derivado da butirofenona, classificado como neuroléptico de curta duração. Esta droga age na formação reticular mesencefálica, tálamo e hipotálamo, determinando neurolepsia. Quando administrado por via intravenosa provoca vasodilatação periférica, queda na pressão sangüínea e taquicardia. Em coelhos, produz vasoconstrição periférica, tremores, espasmos musculares e hiperirritabilidade (SOMA & SHIELDS, 1964; SOMA, 1971 e LUMB & JONES, 1984). Possui vantagens, quando empregado como potencializador dos anestésicos gerais, por apresentar propriedades antieméticas, reduzir as secreções brônquicas e salivares e aumentar a sensibilidade do centro respiratório bulbar ao dióxido de carbono. Segundo MacDONALD et al. (1966), o droperidol aumenta a freqüência e profundidade respiratória, com diminuição da pressão arterial. Na espécie suína, o droperidol determina incoordenação motora decorridos 2 a 3 minutos da administração por via intravenosa e inibe os efeitos colaterais produzidos pela cetamina, como a rigidez muscular e excitação (PIERMATTEI & SWAN, 1970).

### Midazolam

O midazolam é um derivado benzodiazepínico que possui propriedade anticonvulsivante, ansiolítica, miorrelaxante e hipnótica. Atua sobre o sistema límbico, sem contudo causar depressão cortical (DUNDEE & HASLETT, 1970; KANTO & KLOTZ, 1982). FRAGEN et al. (1978) relataram que esta droga apresenta propriedades depressoras do SNC e pequeno período de latência no homem. Segundo COSTA et al. (1975), o midazolam facilita as neurotransmissões GABAérgicas do SNC, ocasionando assim seu efeito sedativo. Quando comparado ao diazepam, o midazo-

lam apresenta algumas vantagens: possui um terço da toxicidade, margem de segurança dez vezes maior, duração de ação mais curta e o dobro da potência (FRAGEN et al., 1978 e BROWN et al., 1979). Em suínos, o midazolam associado a acepromazina produziu contenção adequada, com facilidade de manipulação (DRECHLER & NATALINI, 1989). No homem, o midazolam promove alterações mínimas da mecânica respiratória (SOUTHORN et al., 1981), embora FORSTER et al. (1980) citarem que esta droga reduz a resposta ventilatória ao CO<sub>2</sub>, ocasionando significativa depressão respiratória de origem central. No cão, foram notadas pequenas alterações hemogasimétricas e cardiovasculares (WHITMAN et al., 1980; MOUTINHO, 1986). Outro efeito atribuído ao midazolam, é o de atenuar a excitação e a hipertonia muscular causadas pela cetamina (KANTO & KLOTZ, 1982; WHITE, 1982).

O objetivo deste trabalho foi o de avaliar a associação midazolam/droperidol na tranqüilização de suínos com 2 a 3 meses de idade.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 11 suínos da raça Landrace, machos e fêmeas, com peso médio de 26kg e idade variando entre 2 e 3 meses. Os animais foram submetidos a jejum hídrico e alimentar por 12 e 24 horas, respectivamente. Ato contínuo, foram encaminhados à sala de experimentação, mantida com temperatura constante de 23-24°C, por aparelho de refrigeração. Para fins de análise, antes da administração das drogas, foram anotadas as freqüências cardíaca, respiratória e temperatura retal de todos os animais, formando o momento 0 (M0). Após a verificação dos parâmetros basais (M0), administrou-se a cada animal na região dos músculos cervicais (base da orelha), o midazolam<sup>a</sup> associado ao droperidol<sup>b</sup>, ambos na dose de 0,4mg/kg IM. Os dados paramétricos foram coletados a intervalos de 10 minutos após a administração dos fármacos, repetindo-se as anotações pelo período de uma hora, formando os momentos M1, M2, M3, M4, M5 e M6. Concomitantemente às anotações paramétricas, foram colhidas amostras de sangue arterial para hemogasimetria<sup>c</sup>. As amostras foram acondicionadas em seringas previamente heparinizadas<sup>d</sup> e submetidas à análise hemogasimétrica imediatamente após sua colheita. Em todos os momentos considerados, foram realizadas observações clínicas relativas ao grau de tranqüilização proporcionado pelas drogas, como: período de latência, grau de relaxamento muscular, duração dos efeitos de tranqüilização/sedação, período de recuperação. Analisou-se também a possível ocorrência de alterações clínicas como: excitação, salivação, vômito e defecação. A sensibilidade dolorosa interdigital foi pesquisada por estímulo nociceptivo produzido por agulha hipodérmica.

Os dados paramétricos e de hemogasimetria, observados durante os momentos considerados, foram tabulados e submetidos à análise de variância, sendo as comparações entre as médias feitas pelo teste de Tukey.

## RESULTADOS

Após três minutos da administração da associação midazolam/droperidol, os animais apresentaram defecação, incoordenação motora, relaxamento dos membros torácicos e pélvicos, seguido de decúbito lateral espontâneo. Notou-se ausência de grunhidos, mesmo quando os animais foram submetidos à contenção. Houve resposta motora ao estímulo doloroso produzido pela agulha hipodérmica nos espaços interdigitais. A duração média da tranquilização foi de 60 minutos. Dois animais apresentaram vômito.

Os dados referentes à temperatura retal, frequência cardíaca e respiratória dos animais, assim como os valores hemogasimétricos do sangue arterial, estão demonstrados nas Tabelas 1 e 2.

## DISCUSSÃO

A associação midazolam/droperidol produziu sedação e miorrelaxamento, com período médio de duração de uma hora. A resposta clínica observada foi homogênea, pois os animais apresentaram relaxamento muscular, indiferença ao ambiente e ausência de grunhidos. Estes dados são bastante alentadores, pois, considerando que o uso do midazolam facilita a manipulação de suínos (DRECHTER & NATALINI, 1989), parece que sua propriedade ansiolítica e miorrelaxante, citada por DUNDEE &

Tabela 1. Variação dos valores médios de frequência cardíaca (batimentos/minuto), frequência respiratória (movimentos/minuto) e temperatura retal (°C) nos momentos considerados.

PARÂMETROS	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
Frequência cardíaca (bat/min)	$\bar{X}=136$ s=28,65	$\bar{X}=138$ s=24,34	$\bar{X}=140$ s=22,70	$\bar{X}=140$ s=24,23	$\bar{X}=139$ s=15,85	$\bar{X}=145$ s=19,20	$\bar{X}=142$ s=21,36
Frequência respiratória (mov/min)	$\bar{X}=41^A$ s=8,00	$\bar{X}=33^{AB}$ s=6,78	$\bar{X}=28^B$ s=5,18	$\bar{X}=25^B$ s=5,31	$\bar{X}=29^B$ s=8,45	$\bar{X}=28^B$ s=8,54	$\bar{X}=28^B$ s=9,39
Temperatura retal (°C)	$\bar{X}=39,7$ s= 0,45	$\bar{X}=39,1$ s= 0,57	$\bar{X}=38,7$ s= 0,64	$\bar{X}=38,0$ s= 0,50	$\bar{X}=37,9$ s= 0,49	$\bar{X}=37,7$ s= 0,60	$\bar{X}=37,8$ s= 0,67

$\bar{X}$  - média

S - desvio padrão

A - médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente ao nível de 5% de probabilidade (Tukey)

Tabela 2. Variação dos valores médios de pH, PaO<sub>2</sub>(mmHg), PaCO<sub>2</sub>(mmHg), bicarbonato (mEq/l) e déficit de bases (mEq/l) nos momentos considerados.

PARÂMETROS	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
pH	$\bar{X}=7,45$ s=0,02	$\bar{X}=7,46$ s=0,02	$\bar{X}=7,46$ s=0,01	$\bar{X}=7,45$ s=0,02	$\bar{X}=7,47$ s=0,01	$\bar{X}=7,46$ s=0,02	$\bar{X}=7,47$ s=0,01
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	$\bar{X}=79,56$ s=20,93	$\bar{X}=82,65$ s=19,27	$\bar{X}=81,00$ s=14,15	$\bar{X}=84,91$ s=18,71	$\bar{X}=86,53$ s=18,58	$\bar{X}=89,03$ s=20,26	$\bar{X}=86,48$ s=15,74
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	$\bar{X}=36,7$ s= 6,77	$\bar{X}=34,03$ s= 4,97	$\bar{X}=36,64$ s= 5,52	$\bar{X}=35,98$ s= 5,05	$\bar{X}=33,84$ s= 6,60	$\bar{X}=32,82$ s= 4,41	$\bar{X}=33,05$ s= 5,03
Bicarbonato (mEq/l)	$\bar{X}=27,31$ s= 8,35	$\bar{X}=25,74$ s= 6,54	$\bar{X}=28,17$ s= 8,10	$\bar{X}=28,56$ s= 7,10	$\bar{X}=27,17$ s= 7,28	$\bar{X}=27,42$ s= 6,58	$\bar{X}=29,53$ s= 6,28
Déficit de Bases (mEq/l)	$\bar{X}= 2,81$ s= 6,47	$\bar{X}= 3,93$ s= 6,28	$\bar{X}=4,57$ s=5,24	$\bar{X}=5,11$ s=5,60	$\bar{X}=4,37$ s=4,94	$\bar{X}=3,73$ s=3,39	$\bar{X}=3,85$ s=3,78

$\bar{X}$  - média

S - desvio padrão

HALSLETT (1970) e KANTO & KLOTZ (1982) no homem, é evidenciada também nestes animais. Seu efeito parece ser mais pronunciado quando comparado com a associação flunitrazepam/droperidol (MARQUES et al., 1991). Não se constatou efeito analgésico significativo, visto que os animais apresentaram resposta motora aos estímulos nociceptivos. Estes resultados confirmam os achados de literatura, os quais afirmam que as drogas em estudo não produzem analgesia significativa (LUMB & JONES, 1984; DUNDEE & HASLETT, 1970).

Neste experimento foram observados dois casos de vômito e defecações. Resultados semelhantes foram descritos por PIERMATTEI & SWAN (1970) empregando a associação fentanil/droperidol em suínos. Para minimizar ou abolir estes efeitos indesejáveis, pode-se empregar drogas anticolinérgicas na medicação pré-anestésica, embora estas não tenham sido utilizadas no presente experimento.

Os valores médios de frequência cardíaca (Tabela 1) não apresentaram diferença significativa em relação aos parâmetros basais (M0). Estes dados se confrontam com os relatos de MORRISON et al. (1970) e PUDDY (1971), que afirmam que o droperidol provoca queda na pressão arterial e taquicardia reflexa.

Os parâmetros de frequência respiratória (Tabela 1) decresceram de forma significativa após a administração da associação midazolam/droperidol. MacDONALD et al. (1966) afirmaram que o droperidol eleva a frequência e profundidade respiratória em primatas. Com relação ao midazolam, SOUTHORN et al. (1981) afirmaram que as alterações da mecânica respiratória são mínimas, enquanto FORSTER et al. (1980) relatam que esta droga provoca depressão respiratória de origem central. É possível que, nas condições deste experimento, a frequência respiratória tenha decrescido em função da ação do midazolam.

A temperatura retal (Tabela 1), apesar de se situar dentro de limites aceitáveis, apresentou tendência de queda nos diferentes momentos considerados. Este fato pode estar associado à vasodilatação periférica provocada pelo droperidol (MORRISON et al., 1970), que resultaria em maior troca de calor com o meio ambiente.

Os valores de pH do sangue arterial (Tabela 2), se mantiveram dentro dos valores relatados pela literatura (LEMAN et al., 1986) para suínos com idade variando de 56 dias a 3 meses de idade (7,391 - 7,496). Como os parâmetros hemogasiméricos (Tabela 2) não variaram de forma significativa, pode-se afirmar que a associação midazolam/droperidol não interferiu no equilíbrio ácido-básico do sangue arterial dos animais estudados.

## CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos na presente pesquisa permite concluir que:

- a. a associação midazolam droperidol não provoca alterações significativas na frequência cardíaca e hemogasi-metria arterial;
- b. o período médio de tranquilização é de 60 minutos, com período de latência de três minutos;
- c. a utilização desta associação provoca relaxamento muscular, perda dos reflexos posturais, indiferença ao meio ambiente e manutenção de reflexos protetores;
- d. a interpretação dos resultados permite indicar a associação midazolam/droperidol para a tranquilização de suínos.

## FONTES DE AQUISIÇÃO

- a - DORMONID 15mg - Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Estrada dos Bandeirantes, 2020 - Rio de Janeiro-RJ
- b - DROPERIDOL - Jansen Farmacêutica Ltda Rodovia Anhanguera, km 106 - Sumaré-SP
- c - pH BLOOD GAS ANALYSER I68 - Corning Medical Medifield, Ma - USA
- d - LIQUEMINE 25.000 UI - Produtos Roche Quím. e Farmacêuticos S.A. Estrada dos Bandeirantes 2020 - Rio de Janeiro-RJ

## REFERÊNCIAS

- BROWN, C.R., SARNQUIST, F.H., CANUP, C.A., et al. Clinical, electroencephalographic, and pharmacokinetic studies of a water-soluble benzodiazepine, midazolam maleate. *Anesthesiology*, v. 50, p. 467-470, 1979.
- COSTA, E., GUIDOTTI, A., MAO, C.C., et al. New concepts on the mechanism of action of benzodiazepines. *Life Sci*, v. 17, p. 167-186, 1975.
- DRECHLER, H.U., NATALINI, C.C. Uso da associação levomepromazina com midazolam como medicação pré-anestésica em suínos submetidos a cirurgia experimental. *Rev Bras Anest*, Rio de Janeiro, v. 39, supl. 11, p. 173, 1989.
- DUNDEE, J.W., HASLETT, W.H.K. The benzodiazepines: a review of their actions and uses relatives to anaesthetic practice. *Brit J Anaesth*, v. 42, p. 217-234, 1970.
- FORSTER, A., GARDAZ, J.P., SUTTER, P.M. et al. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology*, v. 53, p. 494-497, 1980.
- FRAGEN, R.J., GAHL, F., CALDWELL, N. A new watersoluble benzodiazepine, Ro 213981, for induction of anesthesia. *Anesthesiology*, v. 49, p. 41-43, 1978.
- KANTO, J., KLOTZ, V. Intravenous benzodiazepines as anaesthetic agents; pharmacokinetics and clinical consequences. *Acta Anaesth Scand*, v. 26, p. 554-569, 1982.

- LEMAN, A.D., STRAW, B., GLOCK, R.D. et al. Diseases of Swine. In: TUMBLESON, D.A., SCHMIDT, D.A., SCHOLL. **Hematology and Clinical Chemistry**. Ames: Iowa State University Press, 1986, p. 27-44.
- LUMB, V.W., JONES, E.W. **Veterinary Anesthesia**. 2. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984, Preanesthetic agents. p. 174.
- MacDONALD, H.R., BRAID, D.P., STEAD et al. Clinical and circulatory effects of neuroleptanalgesia with dehydrobenzoperidol and phenoperidine. **Brit Heart J**, London, v. 28, p. 654, 1966.
- MARQUES, J.A., DE MORAES, F.C.Y, MARQUES, L.C. Uso da associação flunitrazepam/droperidol na tranquilização de suínos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE VETERINÁRIOS ESPECIALISTAS EM SUÍNOS, V, 1991. Águas de Lindóia, SP. **Anais... Águas de Lindóia**, Ed. Gessuli, 1991, 144 p. p. 102.
- MORRISON, J.D., CLARKE, R.S.J., DUNDEE, J.W. Studies of drugs given before anaesthesia. XXI: Droperidol. **Brit J Anaesth**, London, v. 42, p. 730-735, 1970.
- MOUTINHO, F.Q. **Estudo comparativo da utilização do flunitrazepam e do midazolam na contenção medicamentosa em cães: Avaliação clínica e laboratorial**. Botucatu-SP. 102 p. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", 1986.
- PIERMATTEI, D.L.S., SWAN, H. Techniques for general anesthesia in miniature pigs. **J Surg Res**, v. 10, p. 587-592, 1970.
- PUDDY, B.R. Effects of droperidol on the vasoconstriction produced by noradrenaline, histamine, sympathetic nerve stimulation and potassium ions in the isolated rabbit auricular artery. **Brit J Anaesth**, London, v. 43, p. 441-444, 1971.
- SOMA, L.R., SHIELDS, D.R. Neuroleptanalgesia produced by fentanyl and droperidol. **J Amer Vet Med Assoc**, Schaumburg, v. 145, p. 897-902, 1964.
- SOMA, L.R. **Textbook of Veterinary Anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1971, Preanesthetic agents: p.121-155.
- SOUTHORN, P., REHDER, K., DIDIER, E.P. Midazolam sedation and respiratory mechanics in man. **Anesthesiology**, v. 55, p. A367, 1981.
- WHITE, P.F. Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction thiopental, ketamine and midazolam. **Anesthesiology**, v. 57, p. 279-284, 1982.
- WHITMAN, J.C., SCOTT, W.A.C., KURIRIMOTO, et al. Cardiovascular effects of midazolam (RO-21-3981) in the dog. **Brit J Anaesth**, v. 52, p. 954, 1980.