

EMPREGO DO FLUNITRAZEPAM NA SEDAÇÃO DE SUÍNOS¹**USE OF FLUNITRAZEPAM FOR SEDATION OF SWINES**

**José Antonio Marques² Luiz Fernando de Oliveira e Silva Carvalho²
Carlos Augusto Araújo Valadão² Newton Nunes³
Beatriz Berlink d'Utra Vaz⁴**

RESUMO

Na presente pesquisa avaliou-se o flunitrazepam, em diferentes doses, na tranquilização de 24 suínos da raça Landrace. Os animais foram divididos em 4 grupos onde, após jejum prévio, anotou-se os parâmetros basais (M_0) de frequência cardíaca, respiratória, temperatura retal e hemogasimetria arterial. Ato contínuo, administrou-se o flunitrazepam nas doses de 0,01; 0,02 e 0,03mg/kg, intramuscular (IM), aos grupos I, II e III, respectivamente. O grupo IV (controle) recebeu igual volume de solução fisiológica por via IM. Os dados paramétricos e de hemogasimetria foram coletados a intervalos de 10 minutos após a administração da droga, durante o período de uma hora. Concomitantemente efetuaram-se observações clínicas a respeito do grau de sedação proporcionado pelo flunitrazepam. Não foram verificadas alterações significativas nos parâmetros cardíacos e respiratórios. A dose de 0,03mg/kg produziu o maior grau de sedação sem interferir significativamente com os parâmetros hemogasimétricos.

Palavras-chave: anestesia de suínos, benzodiazepínicos, flunitrazepam.

SUMMARY

In this research, it was evaluated the flunitrazepam, at different doses, in the tranquilization of 24 landrace swines. The animals were distributed into 4 groups and, after a previous fasting, the cardiac and respiratory rates were recorded as well as the rectal temperature and blood gas analysis. Just after that, the flunitrazepam was injected at dosages of 0.01; 0.02 and 0.03mg/kg IM for the groups I, II and III, respectively. The group IV (control) received the same volume of saline (0.9%) intramuscularly. The parametrical and blood gas recordings were performed at 10 minute intervals after the drug administration, over an hour period. At the same time, observations were performed about the clinical effectiveness of the sedation. Significant changes were not observed in cardiac and respiratory rates at different dosages applied. The dosage of 0.03 mg/kg produced the best level of sedation, without significant changes in the blood gas values.

Key words: swine anesthesia, benzodiazepines, flunitrazepam.

¹Financiado pela FAPESP - Proc. 87/1052-8

²Médico Veterinário, Professor Assistente, Doutor, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária (DCCV), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), UNESP, Campus de Jaboticabal. Rodovia Carlos Tonanni km 5, 14870-000 - Jaboticabal-SP. Autor para correspondência.

³Médico Veterinário, Professor Assistente, DCCV, FCAV, UNESP, Campus de Jaboticabal.

⁴Médico Veterinário, aluno regular do Curso de Pós-graduação em Patologia Veterinária (Mestrado), FCAV, UNESP, Campus de Jaboticabal.

INTRODUÇÃO

Há vários procedimentos que requerem a tranquilização e sedação dos suínos. Dentre eles, incluem-se manejo, exame clínico, pré-anestesia, agrupamento e exame radiológico. Na escolha técnica, deve-se levar em consideração o custo do método, a facilidade da administração das drogas e seus efeitos colaterais.

Encontram-se na literatura relatos sobre o emprego de técnicas anestésicas na espécie suína. Assim sendo, PIERMATTEI & SWAN (1970) relataram o uso da associação droperidol/fentanil para porcos miniatura, conseguindo bom efeito sedativo e analgésico.

DEL NERO et al. (1973) definiram que, no homem, o flunitrazepam possui propriedades sedativas, anti-convulsivantes, miorrelaxantes e evidente efeito hipnótico. BENSON & THURMOW (1979) relataram o emprego da associação atropina, droperidol/fentanil e cetamina. Neste trabalho foi observado um período anestésico hábil que variou de 30 a 45 minutos.

RUNNELS (1979) recomendou o uso da associação xilazina e cetamina como método anestésico de curta duração para suínos. Este autor desaconselhou o emprego isolado da xilazina, porque esta droga não produz tranquilização apropriada na espécie suína.

CANTOR et al. (1981) relataram que o emprego isolado do diazepam não é prática rotineira em suínos. Esta droga, quando utilizada nas doses de 5,5-8,5 mg/kg IM, produz um efeito sedativo moderado. No mesmo estudo, os autores utilizaram 4 combinações de agentes anestésicos: 1) acepromazina (IM) e tiamilal sódico (IV); 2) droperidol-(IM)/fentanil (IM) e cetamina (IM); 3) xilazina (IM)/cetamina (IM); 4) acepromazina (IM)/cetamina (IM). Todos os animais foram pré-medicados com sulfato de atropina (IM). A associação droperidol/fentanil/cetamina produziu analgesia significativa e discreta movimentação muscular. Os suínos que receberam a associação de xilazina/cetamina e acepromazina/cetamina apresentaram movimentos involuntários durante a anestesia.

BAUCK (1984) utilizou várias associações de drogas em 69 suínos. As drogas empregadas na pré-anestesia foram: sulfato de atropina (0,05mg/kg IM) e o droperidol/fentanil (1ml/13,7kg, IM). Após dez minutos foi administrada a cetamina (11mg/kg IM). Ato contínuo ao decúbito dos animais, foi empregado o pentobarbital por via intravenosa, em doses crescentes (4,4; 6,0 e 9,0mg/kg). O autor verificou que, com esta associação, a frequência respiratória se manteve em torno de 30 movimentos por minuto e a frequência cardíaca variou entre 100 a 300 batimentos por minuto.

O objetivo deste estudo foi o de avaliar o uso do flunitrazepam, em diferentes doses, na espécie suína, com o intuito de testar seus efeitos sedativo e miorrelaxante, já

comprovados em outras espécies animais e descritos por MARQUES (1981), MASSONE et al. (1982) em eqüinos e DUTRA (1980) em cães.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 24 suínos da raça Landrace, sendo 12 fêmeas e 12 machos castrados, com peso médio de 26kg e idade variando de 3 a 4 meses. Após a determinação do peso, os animais foram divididos aleatoriamente e equitativamente em 4 grupos (GI, GII, GIII e GIV). Administrou-se aos suínos dos grupos I, II e III o flunitrazepam^a, respectivamente nas doses de 0,01; 0,02 e 0,03mg/kg por via intramuscular profunda (região dos músculos cervicais). Os animais do grupo IV (controle), receberam 2ml de solução fisiológica^b por via intramuscular. Antes do início do experimento os animais foram alojados em baias e ficaram em jejum hídrico (12 horas) e alimentar (24 horas). Após este período, sempre pela manhã, um animal de cada grupo foi conduzido à sala de experimentação, mantida com temperatura constante de 22° Celsius por aparelho de refrigeração. Os animais foram contidos em decúbito dorsal para cateterização da artéria carótida comum (*a. carotis communis*). Realizou-se a anestesia local infiltrativa com cloridrato de lidocaína^c a 2% e tricotomia/anti-sepsia da região cervical ventral. Ato contínuo, procedeu-se cirurgia para exposição e cateterização da artéria.

Para fins de análise antes da administração das drogas, foram anotadas as frequências cardíaca, respiratória e temperatura retal de todos os grupos, formando o momento 0 (M₀). Os dados paramétricos foram coletados a intervalos de 10 minutos após a administração do fármaco, repetindo-se as anotações pelo período de uma hora, formando os momentos M₁, M₂, M₃, M₄, M₅ e M₆. Concomitantemente, colheu-se sangue arterial para hemogasimetria^d, sendo que após cada coleta, procedeu-se a lavagem do cateter com solução fisiológica contendo heparina^e (100UI heparina/ml). As amostras foram acondicionadas em seringas previamente heparinizadas e submetidas à análise hemogasimétrica imediatamente após sua coleta.

Além da avaliação paramétrica realizaram-se observações à respeito da qualidade da sedação proporcionada pelas drogas, como: período de latência, duração dos efeitos sedativos e grau de responsividade à estímulos ambientais sonoros, visuais e táteis. O estímulo sonoro era produzido por um assistente que se posicionava atrás do animal e batia palmas. O estímulo visual era obtido ameaçando-se o animal através de gestos. O estímulo tátil era pesquisado introduzindo-se delicadamente um objeto (caneta) no interior do pavilhão auricular.

O grau de responsividade dos animais frente aos estímulos visuais, sonoros e táteis era anotado por um

observador que, baseado nestes sinais, classificava intensidade de sedação da seguinte forma:

grau 0: o animal não apresenta nenhuma alteração comportamental diante dos estímulos aplicados;

grau 1: o animal apresenta pequena modificação de comportamento diante dos estímulos realizados, com discreta diminuição da responsividade à estes;

grau 2: o animal reage aos estímulos impostos, entretanto se apresenta aparentemente indiferente ao meio ambiente (sedação discreta);

grau 3: o animal reage pouco aos estímulos impostos e se apresenta indiferente ao ambiente (sedação moderada);

grau 4: o animal não reage aos estímulos impostos e se apresenta indiferente ao ambiente (sedação intensa).

Além do grau de sedação, pesquisou-se a sensibilidade dolorosa através de estímulo produzido por agulha hipodérmica nos espaços interdigitais.

Os parâmetros de frequência cardíaca e respiratória, temperatura retal e hemogasimetria arterial (pH, pCO₂, pO₂ e EB) foram tabulados e submetidos a análise estatística. O delineamento experimental foi o inteiramente casualizado nos 4 tratamentos (GI, GII, GIII e GIV), com sete repetições cada. As comparações de médias foram feitas pelo teste de Tukey empregando-se os níveis de 5% e 1% de probabilidade. Para estudo dos efeitos dos momentos sobre cada um dos parâmetros estudados, empregou-se a análise de regressão polinomial.

RESULTADOS

GRUPO I

Decorridos 10 minutos da administração do flunitrazepam os animais apresentaram pequena alteração do comportamento, isto é, deitavam, mas levantavam com aproximação das pessoas (sedação grau 1). Este efeito permaneceu por um tempo aproximado de 30 minutos. Observou-se também manutenção da sensibilidade dolorosa.

GRUPO II

Os animais deste grupo apresentaram alteração comportamental mais pronunciada do que os do Grupo I. Apresentaram-se relativamente indiferentes ao meio ambiente, mas mantinham-se alertas aos estímulos sonoros visuais e táteis

(sedação grau 2). Este efeito permaneceu por um tempo aproximado de 30 minutos. A sensibilidade dolorosa permaneceu inalterada.

GRUPO III

Neste grupo, 10 minutos após administração do flunitrazepam os animais tornaram-se mais cooperativos, permitindo exames clínicos não invasivos, como auscultação, tomada de pulso, respiração e de temperatura. Permaneceram sedados por aproximadamente 40 minutos, mas ainda respondiam aos estímulos sonoros visuais e táteis (sedação grau 3). A sensibilidade dolorosa permaneceu inalterada.

GRUPO IV

Os animais do grupo não apresentaram nenhuma alteração comportamental durante o período de observação.

Os valores médios de frequência cardíaca, respiratória, temperatura retal e hemogasimetria arterial obtidos nos quatro grupos estão representados nas Tabelas 1 e 2.

TABELA 1. Valores de F, coeficiente de variação (CV) e médias obtidas na análise de variância dos parâmetros de frequência cardíaca (FC - batimentos por minuto), frequência respiratória (FR - movimentos por minuto) e temperatura etal (TR - °C) nos momentos considerados.

Grupos	Parâmetros	MOMENTOS						
		M ₀	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅	M ₆
F para tratamento	FC	0,75 ^{ns}	2,00 ^{ns}	1,89 ^{ns}	1,22 ^{ns}	0,60 ^{ns}	3,70*	0,71 ^{ns}
	FR	1,75 ^{ns}	1,07 ^{ns}	3,06 ^{ns}	1,23 ^{ns}	2,02 ^{ns}	2,28 ^{ns}	2,32 ^{ns}
	TR	1,15 ^{ns}	4,36*	4,73*	6,89**	8,94**	4,35*	0,42 ^{ns}
CV%	FC	12,82	11,95	12,83	12,43	10,31	11,91	10,10
	FR	24,94	15,36	19,12	13,62	20,26	16,68	14,43
	TR	0,76	0,86	1,17	1,09	0,87	1,13	1,04
Média GI	FC	146,67	148,67	150,33	137,67	141,33	140,00 ^{AB***}	141,33
	FR	39,00	32,00	30,67	30,67	27,67	28,67	28,33
	TR	40,03	40,13 ^{AB}	40,00 ^{AB}	40,15 ^A	40,00 ^A	39,98 ^{AB}	39,92
Média GII	FC	141,00	150,00	143,33	153,67	149,33	154,67 ^A	149,00
	FR	28,00	29,33	28,00	33,67	32,50	34,33	33,33
	TR	39,78	39,67 ^B	39,43 ^B	39,32 ^B	39,35 ^B	39,30 ^B	40,13
Média GIII	FC	135,50	147,50	150,00	152,00	149,33	152,67 ^{AB}	149,67
	FR	33,66	32,67	38,00	35,00	37,00	37,00	35,00
	TR	40,08	40,37 ^A	40,42 ^A	40,27 ^A	40,25 ^A	40,07 ^A	40,13
Média GIV	FC	132,33	29,00	128,33	140,00	141,00	125,67 ^B	140,00
	FR	33,00	34,33	30,33	31,33	33,33	34,33	33,67
	TR	40,02	40,13 ^{AB}	40,17 ^{AB}	40,30 ^A	40,25 ^A	40,13 ^A	39,93

NS - Não significativo;

* e ** - Significativo ao nível de 5 e 1% de probabilidade;

*** Médias seguidas da mesma letra não diferem significativamente entre si (Tukey, 5%).

Tabela 2. Valores de F, coeficiente de variação (CV) e médias obtidas na análise de variância dos parâmetros de pH, PaO₂ (mmHg) e PaCO₂ (mmHg) nos momentos considerados.

Grupos	Parâmetros	MOMENTOS						
		M ₀	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅	M ₆
F para tratamento	pH	5,41**	4,12*	2,54 ^{NS}	2,09 ^{NS}	4,46*	4,87*	4,57*
	PaO ₂	0,99 ^{NS}	7,19**	4,25*	2,98 ^{NS}	2,23 ^{NS}	1,67 ^{NS}	1,97 ^{NS}
	PaCO ₂	0,15 ^{NS}	0,08 ^{NS}	4,02*	0,10 ^{NS}	6,09**	1,72 ^{NS}	1,83*
	EB	2,82 ^{NS}	0,53 ^{NS}	0,49 ^{NS}	1,13 ^{NS}	1,82 ^{NS}	1,67 ^{NS}	1,16 ^{NS}
CV%	pH	1,59	1,25	1,63	1,52	1,32	1,34	1,13
	PaO ₂	15,91	15,84	17,38	12,83	13,94	14,33	12,42
	PaCO ₂	11,85	9,46	8,34	9,69	8,80	10,11	5,99
	EB	213,05	255,10	223,81	192,54	351,68	379,18	231,25
Média GI	pH	7,47 ^{AB***}	7,44 ^{AB}	7,50	7,50	7,50 ^{AB}	7,50 ^{AB}	7,49 ^{AB}
	PaO ₂	39,50	95,40 ^{AB}	92,52 ^{AB}	93,15	94,70	96,73	96,57
	PaCO ₂	-1,95	40,03	43,42	43,30	41,87 ^{AB}	41,62	39,42 ^{AB}
	EB	-	0,02	0,72	-0,18	0,03	0,73	-0,35
Média GII	pH	7,58 ^A	7,57 ^A	7,58	7,57	7,55 ^A	7,56 ^A	7,54 ^A
	PaO ₂	82,92	109,68 ^A	107,00 ^A	104,78	102,18	102,35	103,92
	PaCO ₂	39,87	40,05	44,02 ^A	43,52	46,37 ^A	41,92	41,92 ^A
	EB	1,82	1,52	1,73	2,12	2,05	2,10	2,05
Média GIII	pH	7,31 ^B	7,40 ^B	7,46	7,46	7,39 ^{AB}	7,35 ^B	7,38 ^B
	PaO ₂	76,57	83,91 ^B	87,60 ^{AB}	86,92	83,25	86,03	87,93
	PaCO ₂	36,85	39,48	38,77 ^A	42,28	41,00 ^{AB}	41,68	41,98 ^A
	EB	-1,05	1,60	1,52	1,15	1,47	0,58	1,53
Média GIV	pH	7,44 ^{AB}	7,43 ^{AB}	7,39	7,41	7,38 ^B	7,44 ^B	7,39 ^B
	PaO ₂	88,27	73,08 ^B	74,98 ^B	87,00	90,80	100,38	93,50
	PaCO ₂	38,28	39,80	38,93 ^A	42,82	37,38 ^B	37,35	37,50 ^B
	EB	0,75	0,77	0,28	1,77	-0,83	-0,93	0,85

NS - Não significativo;

* e ** - Significativo ao nível de 5% e 1% de probabilidade respectivamente;

*** - Médias seguidas da mesma letra não diferem significativamente entre si (Tukey, 5%).

DISCUSSÃO

Na literatura consultada, verifica-se que existe uma grande variedade de drogas empregadas na tranquilização, sedação e anestesia de curta duração em suínos. As observações realizadas em outras espécies domésticas por DUTRA (1980), MARQUES (1981) e MASSONE et al. (1982), apontam como características do flunitrazepam, o seu efeito sedativo, miorelaxante e a não interferência na dinâmica cardio-respiratória. Na presente pesquisa, com relação à frequência respiratória (Tabela 1), observou-se que não ocorreram diferenças significativas entre os diferentes

grupos e momentos. A frequência cardíaca (Tabela 1) se comportou de forma semelhante, à exceção do momento 5 (M₅) do grupo II, que apresentou diferença estatisticamente significativa em comparação ao grupo controle (GIV). Como não foram encontradas diferenças importantes para a frequência cardíaca nos demais momentos, pode-se concluir que o flunitrazepam não interfere neste parâmetro. A temperatura retal permaneceu dentro dos limites fisiológicos para a espécie (38-40°C), em todos os grupos, embora o grupo II tenha apresentado diferença significativa em relação ao grupo controle.

De acordo com TUMBLESON et al. (1986), os valores hemogasimétricos na espécie suína apresentam variações diversas, que devem ser analisados à luz de cada contexto clínico. Assim sendo, devem-se considerar variações em função da idade, sexo, condições ambientais, hora do dia, estresse e nutrição. A análise dos parâmetros hemogasimétricos do presente experimento revelou que, com relação aos valores de pH, PaO₂ (mmHg) e PaCO₂ (mmHg) não houve variações importantes entre os diferentes momentos de um mesmo grupo. Houve porém diferenças significativas entre os grupos. Assim sendo, o pH do grupo II diferiu significativamente do grupo controle (GIV) a partir de M₄. Este grupo apresentou alcalose (pH > 7,50) em todos os momentos observados. Tal ocorrência não pode ser atribuída ao uso do flunitrazepam, uma vez que a alcalose foi observada antes da administração do fármaco. Embora a PaCO₂ não estivesse

significativamente baixa no grupo II, a alcalose observada pode estar relacionada à hiperventilação devido ao estresse dos animais que, antes da primeira coleta de sangue para hemogasimetria, eram submetidos à contenção física para a cateterização da artéria carótida.

Nos demais grupos experimentais (GI e GII), os índices de pH e PaCO₂ não apresentaram diferença significativa em comparação ao grupo controle. Estes resultados demonstraram que o flunitrazepam, apesar da ocorrência de alcalose em um grupo (GII), não interfere no equilíbrio ácido-base. O parâmetro de déficit ou excesso de bases (E.B. mmol/l) não variou de forma significativa em nenhum grupo, sugerindo a não ocorrência de distúrbios do equilíbrio ácido-base de natureza metabólica.

A avaliação clínica dos animais demonstrou que, a dose de 0,03mg/kg de peso vivo (GIII) é mais adequada para a produção de sedação. Os animais deste grupo permitiram a realização de exames clínicos não invasivos com relativa tranquilidade, porém respondiam a estímulos dolorosos. DEL NERO et al. (1973) afirmaram que o flunitrazepam possui ação convulsivante, miorrelaxante e evidente efeito hipnótico no homem. Nas condições deste experimento, não foi possível verificar estes efeitos.

CONCLUSÕES

A análise dos resultados do presente trabalho permite concluir que:

- a dose de 0,03mg/kg de peso vivo, por via intramuscular, produz o maior grau de sedação em suínos;
- o flunitrazepam, nas diferentes doses empregadas, não interfere nos parâmetros de frequência cardíaca, respiratória, temperatura retal e equilíbrio ácido-base.

FONTES DE AQUISIÇÃO

- a - ROHYPNOL 2 mg: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Estrada dos Bandeirantes, 2020 - Rio de Janeiro-RJ.
- b - Solução de Cloreto de Sódio a 0,9%: Glicolabor Indústria Farmacêutica Ltda. Avenida Castelo Branco, 1385 - Ribeirão Preto-SP.
- c - XYLESTESIN 2%: Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. Rodovia Itapira Lindóia, km 14 - Itapira-SP.
- d - pH BLOOD GAS ANALYSER-165: Corning Medical-Medfield, MA-USA.
- e - LIQUEMINE 25.000 UI: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Estrada dos Bandeirantes, 2020 - Rio de Janeiro-RJ.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAUCK, S.W. An evaluation of a combination of injectable anesthetic agents for use in pig. *Can Vet J*, v. 25, p. 162-65, 1984.
- BENSON, G.J., THURMON, J.C. Anesthesia of swine under field conditions. *J Am Vet Med Assoc*, v. 174, p. 594-96, 1979.
- CANTOR, G.H., BRUNSON, D.B., REIBOLD, T.W. A comparison of four short-acting anesthetic combination for swine. *Vet Med Small An Clin*, p. 715-20, 1981.
- DEL NERO, R.R., SAVIANO, A., CARNEIRO, P.A., et al. RO-5-4200 - Novo diazepínico na indução da anestesia geral. *Rev Bras Anest*, Rio de Janeiro, v. 1, p. 79-92, 1973.
- DUTRA, F.J.L. Emprego da associação flunitrazepam/tiopental sódico para anestesia geral em *Canis familiaris*. Belo Horizonte, 1980, 28 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, 1980.
- MARQUES, J.A. Uso do cloridrato de ketamina associado à acepromazina e flunitrazepam na indução da anestesia geral pelo halotano em eqüinos. Belo Horizonte, 1981, 37p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, 1981.
- MASSONE, F., THOMASSIAN, A., HIISTA, H.L.S., et al. Nova associação anestésica para cirurgias de curta duração em eqüinos. *Rev Bras Med Vet*, Rio de Janeiro, v. 1, p. 14-18, 1982.
- PIERMATTEI, D.L.S., SWAN, H. Techniques for general anesthesia in miniature pigs. *J Surg Res*, v. 10, p. 587-92, 1970.
- RUNNELS, S.L.J. Tranquilization, anesthesia, and common surgical procedures. *Swine Her Health Programming Conference*, September, 16-18, 1979.
- TUMBLESON, M.E., SCHIMIDT, D.A., SCHOLL, E. Hematology and Clinical Chemistry. In: LEMAN, A.D. *Diseases of Swine*. Iowa: The Iowa State University Press, 1986. p. 27-44.