

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA - UDESC**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS - CAV**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**WENDEL DIETZE**

**DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA (CAM) DE  
ISOFLURANO E SEVOFLURANO EM SAGUIS-DE-TUFO PRETO**  
*(Callithrix penicillata)*

**LAGES**

**2021**

**WENDEL DIETZE**

**DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA (CAM) DE  
ISOFLURANO E SEVOFLURANO EM SAGUIS-DE-TUFO PRETO  
(*Callithrix penicillata*)**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Aury  
Nunes de Moraes

**LAGES**

**2021**

Ficha catalográfica elaborada pelo(a) autor(a), com auxílio do programa de geração automática da

Biblioteca Setorial do CAV/UDESC


WENDEL DIETZE

DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA (CAM) DE  
ISOFLURANO E SEVOFLURANO EM SAGUIS-DE-TUFO-PRETO  
(*Callithrix penicillata*)

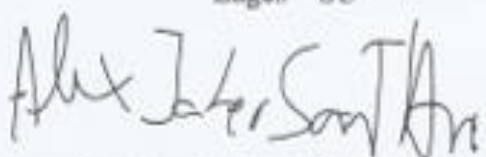
Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós- Graduação em Ciência Animal.

Banca Examinadora:

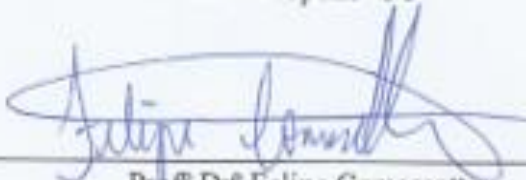
Orientador:

  
\_\_\_\_\_  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Aury Nunes de Moraes  
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC  
Lages – SC

Membro:

  
\_\_\_\_\_  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Alex Jader Sant'Ana  
Sócio proprietário da Anestesiavet  
Florianópolis -SC

Membro:

  
\_\_\_\_\_  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Felipe Comassetto  
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC  
Lages – SC

Lages, SC, 29 de julho de 2021

**Dedico esta dissertação a toda minha família e meus amigos, que sempre estão ao meu lado.**

## **AGRADECIMENTOS**

Do momento que chegamos a este plano e até o dia de nossa partida, dependemos de ajuda. E quando compreendemos, a arrogância morre, e percebemos que o próximo, independente da espécie, é tão importante quanto a si mesmo.

Dedico esta fase a toda minha família que compreende a importância de estudar, e incentiva-me a continuar. Em especial a minha mãe e padrasto, exemplos para a minha vida.

Aos meus professores de graduação Leandro Fadel, Karine Baja e Carlos S. Gottschall, que me prepararam para chegar no mestrado e buscar fazer o melhor dentro das condições possíveis. Foi também nesta etapa que conheci a Cristiana Corrêa Kuci que me incentivou a prestar o processo seletivo na UDESC-CAV, meu sincero obrigado.

Ao meu orientador, amigo e exemplo de profissional, professor Aury Nunes de Moras ou “pai Aury”, que acima de tudo me mostrou o que é amar uma profissão. Sempre vou levar comigo nossas conversas com mate, desabafos, orientações e ensinamentos sobre anestesiologia e animais selvagens. Pai Aury, você faz a diferença para todos os seus alunos. Este período de pandemia não deixou que executássemos as 300 mil ideias que surgiram, mas mesmo afastado da UDESC, pode contar comigo para os futuros projetos. Obrigado por tudo... foi um privilégio.

As bolsistas de iniciação Mônica Buoso e Leonora Antunes dos Santos que tornaram a execução do projeto possível, mostrando sempre disposição e amor aos animais. Espero ter servido de exemplo para elas como serviram de exemplo para mim. Tenho certeza de que vocês irão longe nesta caminhada chamada de Medicina Veterinária.

Aos meus colegas do programa de pós-graduação que sempre estavam disponíveis para conversas, trocas de ideias e anestésias fora de hora. Um agradecimento especial aos doutorandos Adson Costa e Samuel Jorge Ronchi, residentes de cirurgia Leonardo Hasckel e William Vasques, pela imensa colaboração na execução do projeto. Amigos que levarei para a vida.

À toda equipe do Setor de Atendimento e Reabilitação de Animais Silvestres do Hospital de Clínicas da UDESC pelos ensinamentos passados sobre manejo e contenção de animais silvestres. Este setor possui um pequeno espaço físico, mas causa positivamente um grande impacto na fauna da região serrana de Santa Catarina.

A Universidade do Estado de Santa Catarina por propiciar ensino de qualidade aos seus alunos e possuir uma equipe de funcionários qualificados, dispostos sempre a ajudar.

A CAPES por apoiar a pesquisa em nosso país. Sem pesquisa não existe

desenvolvimento.

A minha esposa Dayane Borba da Silva e nossos filhos de pelos Zork, Xulé, Katherine, Beyonce e Sol, vocês são minha base, e tornam qualquer desafio possível de vencer. Amo vocês e nada faz sentido se não estiverem presentes na minha vida. Esta conquista é nossa.

*“Aos doentes tenha por hábito duas coisas –  
ajudar, ou pelo menos não produzir danos”  
(Hipócrates)*



## RESUMO

DIETZE, W. **Determinação da concentração alveolar mínima (CAM) de isoflurano e sevoflurano em Saguís-de-tufo preto (*Callithrix penicillata*)**. 2021, 64p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2021.

A CAM é uma medida de potência anestésica quantitativa, necessária para abolir movimentos em 50% dos pacientes, em resposta a um estímulo supramáximo. Devido a suas características e a facilidade de mensurar o agente anestésico expirado, a CAM é o índice padrão de avaliação e comparação dos anestésicos voláteis, além de orientar a administração de dose. Os saguís-de tufo preto (*Callithrix penicillata*) são primatas presentes na rotina clínica e cirúrgica de hospitais veterinários, além de serem utilizados como modelos em experimentos, principalmente na neurociência. Mesmo apresentando tanta importância, poucos trabalhos avaliaram a potência dos principais anestésicos voláteis nesta espécie. Assim, objetivou-se avaliar neste estudo prospectivo e experimental, utilizando o método *up-and-down*, a concentração alveolar mínima de sevoflurano e isoflurano, nestes primatas, através estímulo elétrico. Foram utilizadas 7 famílias de saguís-de-tufo preto, que totalizaram 24 animais, 11 fêmeas e 13 machos, com idade indeterminada, sendo a higidez comprovada por meio de exames hematológicos e avaliação física. Os animais foram divididos em dois grupos, de forma aleatória, chamados de grupo ISO<sub>CAM</sub> e grupo SEVO<sub>CAM</sub>, e individualmente induzidos em caixa anestésica com oxigênio (5 L/min) juntamente com 7 V% de sevoflurano no SEVO<sub>CAM</sub> ou 5 V% de isoflurano no grupo ISO<sub>CAM</sub>. Quando os animais atingiam o decúbito, foram intubados com tubo endotraqueal e mantidos com oxigênio (0,8 L/min) e o halogenado eleito para o grupo, em circuito aberto sem reinalação de gases. Definido em estudo piloto, o primeiro animal do ISO<sub>CAM</sub> iniciou a manutenção com 2,6 V% de isoflurano e SEVO<sub>CAM</sub> com a concentração de 4 V% de sevoflurano. Realizado a instrumentação para avaliar FC, FR, PAS, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, TR e EtISO ou EtSEV, aguardou-se 15 minutos para equilíbrio anestésico, e posteriormente foi realizado estímulo elétrico (50 mA e 50 hertz) em face lateral da coxa, no modo farádico (3 estímulos simples consecutivos, seguidos de 2 estímulos contínuos). Realizado o estímulo, foi observada a resposta, quando positiva (movimentos de membros, cabeça ou vocalização) e negativa (não apresentou movimentos) a concentração anestésica foi aumentada ou reduzida em 10%, respectivamente, no próximo sagui. A indução dos animais bem como a recuperação anestésica foi avaliada utilizando escala apropriada. Variáveis fisiológicas foram aferidas antes (M0) e depois (M1) do estímulo nociceptivo. A CAM foi calculada utilizando a técnica de *up-*

*and-down* e cálculo de média dos cruzamentos. Os valores das variáveis fisiológicas foram pareados e submetidos ao teste t. Para a comparação entre grupos utilizou-se do teste Anova com pós teste de Bonferroni. O teste de Qui-quadrado serviu para analisar a categóricas (escala de indução e retorno anestésico). A correlação de Pearson foi utilizada para determinar associações entre as concentrações dos halogenados e os parâmetros de M0 e M1. As CAM's de isoflurano e sevoflurano em *Callithrix penicillata* foram de 2,29 V% e de 3,93 V% respectivamente. Os parâmetros fisiológicos foram semelhantes entre os grupos. Na avaliação de indução e recuperação, ambos apresentaram resultados semelhantes. Porém o isoflurano causou irritação das vias aéreas e mucosas oculares, provocando mais tosse e lacrimejamento.

**Palavras chave:** Isoflurano. Sevoflurano. *Callithrix penicillata*. Concentração alveolar mínima. CAM.

## ABSTRACT

DIETZE, W. **Minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane and sevoflurane in marmosets (*Callithrix penicillata*)**. 2021, 64p. Dissertation (Master in Animal Science) - University of the State of Santa Catarina. Graduate Program in Animal Science, Lages, 2021.

MAC is a measurement of quantitative anesthetic potential necessary to abolish movements in 50% of patients in response to a supramaximal stimulus. Due to its characteristics and the ease of measuring the expired anesthetic agent, MAC is the standard index for evaluating and comparing volatile anesthetics, in addition to guiding dose administration. Black-tufted marmosets (*Callithrix penicillata*) are primates present in the clinical routine of veterinary hospitals and used as models in few experiments to evaluate the potency of the primary volatile anesthetics in this species. The objective of this prospective and experimental study was to assess, using the *up-and-down* method, the minimum alveolar concentration of sevoflurane and isoflurane, in these primates, through electrical stimulation. Seven families of black-tufted marmosets were elected, totaling 24 animals, 11 females and 13 males of undetermined age. Hematological exams and physical evaluation confirmed their health. The animals were randomly divided into two groups, called the MAC<sub>ISO</sub> group and the MAC<sub>SEVO</sub> group, and individually induced in an anesthetic box with oxygen (5 L/min) and 7 V% sevoflurane in MAC<sub>SEVO</sub> or 5 V% isoflurane in the MAC<sub>ISO</sub> group. When the animals reached the decubitus position, they were intubated with an endotracheal tube, maintained with oxygen (0.8 L/min), and the halogenate chosen for the group in an open circuit without gas rebreathing. Defined in a pilot study, the first MAC<sub>ISO</sub> animal started maintenance with 2.6 V% isoflurane and MAC<sub>SEVO</sub> with a concentration of 4 V% sevoflurane. The instrumentation was performed to measure heart rate (HR), Respiratory rate (RR), systolic arterial pressure (SAP), SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, Temperature, and FE'Iso or FE'Sevo, waited 15 minutes for anesthetic balance, and then electrical stimulation (50 mA and 50 hertz) was implemented on the subcutaneous region of the tibia at faradic mode ( three consecutive simple stimuli, followed by two continuous stimuli). After the stimulation, the primate response was observed if positive (movements of limbs, head, or vocalization) and negative (no movements), subsequently in the next marmoset, the anesthetic concentration was increased or reduced by 10%, respectively. Animal induction and anesthetic recovery were evaluated using an appropriate scale; also, physiological variables were measured before (M0) and after (M1) the nociceptive stimulus. The MAC was calculated using the *up-and-down* technique; calculating the average of the crossings and the values of physiological variables were paired and submitted to the t-test. For

the comparison between groups, the ANOVA test with Bonferroni post-test was used, the Chi-square test was used to analyze the categorical (anesthetic induction and return scale). Pearson's correlation was used to determine associations between isoflurane and sevoflurane concentrations and M0 and M1 parameters, and the MAC of isoflurane and sevoflurane in *Callithrix penicillata* were 2.29 V% and 3.93 V%, respectively. Concerning physiological parameters similar to groups, the evaluation of induction and recovery presented excellent results with no statistical difference; however, isoflurane irritated the airways and ocular mucous membranes, appearing more cough and tear.

**Keyword:** Isoflurane. Sevoflurane. *Callithrix penicillata*. Minimum alveolar concentration. MAC.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 - Anestésicos inalatórios introduzidos para uso clínico. ....   | 19 |
| Figura 2 - Foto de um exemplar de Sagui-de-tufo preto ( <i>Calithrix penicilina</i> ) adulto. ....   | 29 |
| Figura 3 - Sequência da execução da intubação do tubo endotraqueal adaptada. Imagem <b>A</b> :<br>preparação e acoplagem do paciente no suporte para intubação. Imagem <b>B</b> :<br>apresentando a utilização do laringoscópio com lâmina de Miller e paciente em posição<br>dorsal com ângulo de 45°; em destacando abaixo um tubo endotraqueal adaptada com<br>conector da sonda de capnografia (em verde). Imagem <b>C</b> : paciente intubado e sendo<br>retirado para a mesa. .... | 34 |
| Figura 4 - Monitor multiparamétrico GE B650 utilizado para a aferição dos parâmetros (FC,<br>FR; EtCO <sub>2</sub> ; EtISO; EtSEV; SpO <sub>2</sub> ; TR) durante a realização do protocolo<br>experimental. ....  | 35 |
| Figura 5 - Paciente intubado e paramentado com sensores do monitor multiparamétrico,<br>doppler, esfignomamometro e neuroestimulador elétrico. ....  | 36 |
| Figura 6 - Neuroestimulador Medcir MGF II® utilizado para o estímulo elétrico no modo<br>farádico. ....  | 38 |
| Figura 7 - Diagrama do delineamento experimental da determinação da concentração alveolar<br>mínima de isoflurano e sevoflurano em saguis-de-tufo preto. ....  | 39 |
| Figura 8 - Sequência de valores das concentrações expiradas de isoflurano, ajustado pelo<br>método <i>up-and-down</i> , indicando os eventos de <i>crossover</i> . Linha pontilhada indicando<br>a média. ....   | 42 |
| Figura 9 - Sequência de valores das concentrações expiradas de sevoflurano em Sagui-de-tufo<br>preto, pelo método <i>up-and-down</i> , indicando os eventos de <i>crossover</i> . Linha pontilhada<br>indicando a média. Avaliação a 0,903 atm. ....   | 42 |
| Figura 10 - Escala desenvolvida para avaliação de tosse onde “1” não apresentou, “2”<br>apresentou um evento, “3” apresentou entre dois e três eventos e “4” para quatro ou<br>mais eventos de tosse. ....   | 44 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1- Tabela de concentração alveolar mínima dos agentes isoflurano e sevoflurano em primatas humanos e não humanos.....   | 31 |
| Tabela 2- Resultados médios (+ desvio padrão) do hemograma (eritrócitos, hemoglobina (g/dL-1), hematócrito, volume globular médio (VGM), concentração de hemoglobina globular média (CHGM), amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos (RDW), proteína plasmática total (PPT), leucócitos totais, bastonetes, neutrófilos segmentados, linfócitos, eosinófilos, basófilos e monócitos) pré-anestésico, na determinação da CAM de isoflurano e sevoflurano em Sagui-de-tufo preto. ....                       | 41 |
| Tabela 3- Resultados médios e desvio padrão das variáveis fisiológicas de frequência cardíaca em batimentos por minuto (btm), frequência respiratória em movimentos por minuto (mpm), pressão arterial sistólica (PAS em mmHg), concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO <sub>2</sub> mmHg), saturação periférica de oxigênio e temperatura retal em graus celsius, pré e pós - estímulo elétrico (M0 e M1), na determinação da CAM de sevoflurano e isoflurano em Sagui-de-tufo preto. .... | 43 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                           |  |
|---------------------------|--|
| % V                       | Porcentagem em volume  |
| Btm                       | Batimentos por minuto  |
| CAM                       | Concentração alveolar mínima                                   |
| CAM <sub>AUTONÔMICO</sub> | Concentração alveolar mínima autonômica                        |
| CAM <sub>BIS</sub>        | Concentração alveolar para excitação cortical com monitor BIS™ |
| CAM <sub>COM</sub>        | Concentração alveolar mínima para comando                      |
| CAM <sub>EXT</sub>        | Concentração alveolar mínima na extubação                      |
| CAM <sub>IT</sub>         | Concentração alveolar mínima para intubação                    |
| CAM <sub>MAX</sub>        | Concentração alveolar máxima                                   |
| CA <sub>nM</sub>          | Concentração anestésica mínima                                 |
| CEUA                      | Comissão de Ética no Uso de Animais                            |
| CHGM                      | Concentração de hemoglobina globular média                     |
| CS                        | Coefficiente de solubilidade                                   |
| DA <sub>nM</sub>          | Determinação anestésica mínima                                 |
| DE <sub>50</sub>          | Dose efetiva mediana   |
| DP                        | Desvio padrão  |
| EtCO <sub>2</sub>         | Concentração expirada de dióxido de carbônico                  |
| EtISO                     | Concentração expirada de isoflurano                            |
| EtSEV                     | Concentração expirada de sevoflurano                           |
| FC                        | Frequência cardíaca  |
| FR                        | Frequência respiratória  |
| IBAMA                     | Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e Recursos Renováveis    |
| Mpm                       | Movimentos por minuto  |
| PaCO <sub>2</sub>         | Pressão arterial de dióxido de carbônico                       |
| PAS                       | Pressão arterial sistólica                                     |
| PPT                       | Proteína plasmática total                                      |
| RDW                       | Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos               |
| SNC                       | Sistema nervoso central  |
| SpO <sub>2</sub>          | Saturação periférica de oxihemoglobina                         |
| TE                        | Tubo endotraqueal  |
| TR                        | Temperatura retal  |

VGM

Volume globular médio



## SÚMARIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>18</b> |
| <b>1.1 Revisão de literatura .....</b>                                  | <b>18</b> |
| 1.1.1 Anestesia inalatória .....  | 19        |
| 1.1.2 Como os anestésicos voláteis produzem imobilidade? .....          | 20        |
| 1.1.3 Sevoflurano .....   | 20        |
| 1.1.4 Isoflurano .....  | 21        |
| 1.1.5 Concentração alveolar mínima de agentes anestésicos gasosos ..... | 22        |
| 1.1.6 Projeto de pesquisa com CAM .....                                 | 23        |
| 1.1.7 Variações da concentração alveolar mínima .....                   | 24        |
| 1.1.8 Estímulo supramáximo .....  | 26        |
| 1.1.9 Fatores que afetam a determinação da CAM .....                    | 28        |
| 1.1.10 Saguís-de-tufo preto ( <i>Callithrix penicillata</i> ) .....     | 29        |
| <b>2. OBJETIVOS .....</b>   | <b>32</b> |
| <b>2.1 Objetivos gerais .....</b>                                       | <b>32</b> |
| <b>2.2 Objetivos específicos .....</b>                                  | <b>32</b> |
| <b>3. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>                                      | <b>32</b> |
| <b>4. RESULTADOS .....</b>  | <b>39</b> |
| <b>4.1 Concentração anestésica mínima .....</b>                         | <b>41</b> |
| <b>4.2 Variáveis fisiológicas .....</b>                                 | <b>43</b> |
| <b>4.3 Avaliação de indução .....</b>                                   | <b>44</b> |
| <b>4.4 Avaliação da intubação .....</b>                                 | <b>45</b> |
| <b>4.5 Avaliação da recuperação .....</b>                               | <b>45</b> |
| <b>5. DISCUSSÃO .....</b>   | <b>45</b> |
| <b>6. CONCLUSÕES .....</b>  | <b>52</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>  | <b>53</b> |
| <b>APÊNDICE A – ESCALA DE AVALIAÇÃO DA INDUÇÃO ANESTÉSICA .....</b>     | <b>63</b> |
| <b>APÊNDICE B – ESCALA DE AVALIAÇÃO DA RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA....</b>   | <b>64</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

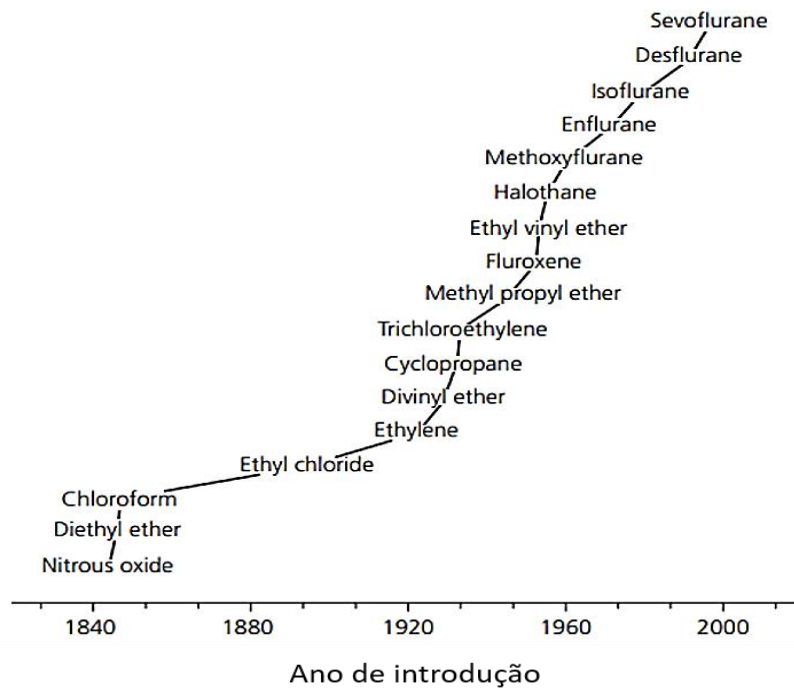
### 1.1 Revisão de literatura

Os anestésicos e suas técnicas devem ser de conhecimento de todos os médicos veterinários que trabalham com animais silvestres e exóticos, evitando a repetição dos mesmos protocolos nos diferentes grupos taxonômicos (VILANI, 2017). Além disso, animais silvestres (vida livre ou não), demandam cuidados especiais em função do porte e das características de agressividade. Faz-se necessária, portanto, a sedação ou anestesia destes animais para sua captura, transporte, pesquisa, avaliação e tratamento com o objetivo de minimizar os riscos do manuseio tanto para os animais quanto para a equipe envolvida (MACEDO; CARREGARO, 2019; VILANI, 2017). Além disso, primatas não humanos apresentam muitos problemas relacionados à inteligência e memória, outro fator que sugere uma mínima contenção física (CARPENTER; BRUNSON, 2013).

Anestésicos inalatórios são indicados para indução e manutenção da anestesia em pequenos primatas. Mesmo em situações de campo, quando existe expectativa de procedimentos prolongados. Nestas situações, a aparelhagem para realização de anestesia inalatória pode ser levada ao local, aumentando a segurança do procedimento e diminuindo o tempo de restrição do paciente (VILANI, 2009). Em primatas de até 8 kg, a anestesia pode ser induzida em câmara anestésica, confeccionada em acrílico ou plástico transparente e mantidos com máscara ou intubados (VILANI, 2017).

Durante esta era da anestesia inalatória, dezessete agentes foram realmente utilizados em pacientes (figura 1), sendo que destes apenas dez possuem histórico de uso clínico generalizado em medicina veterinária, e apenas quatro foram amplamente difundidos. Hoje o isoflurano seguido do sevoflurano, dois anestésicos do grupo dos halogenados, destacam-se no dia a dia dos médicos veterinários (STEFFEY; MAMA; BROSNAN, 2017).

Figura 1 - Anestésicos inalatórios introduzidos para uso clínico.



Fonte: Karzai W, Haberstroh J, Muller W, Priebe H-J. Rapid increase in inspired desflurane concentration does not elicit hyperdynamic circulatory response in the pig. *Lab Anim*, v.31, p.279–282, 1997. Adaptado por Steffey, Mama e Brosnan (2017).

### 1.1.1 Anestesia inalatória

Anestesia inalatória é a técnica de introdução de um agente anestésico por via respiratória através da vaporização. Após absorção pelo pulmão, o agente alcança a corrente sanguínea e chega até o sistema nervoso central. O controle do plano anestésico é realizado através do ajuste da concentração enviado ao paciente, utilizando um aparelho de anestesia inalatória. A alteração do estado líquido do anestésico inalatório para gasosa é chamado de vaporização. Em um recipiente fechado (equipamento de vaporização que está acoplado ao aparelho anestésico), em temperatura constante, o anestésico líquido sofre o processo de vaporização até atingir um ponto de equilíbrio, ou seja, o recipiente fica saturado. Neste mesmo vaporizador, as moléculas do gás exercem uma força por unidade de área, conhecida como pressão. Quanto maior esta pressão de vapor anestésico, maior será a concentração da droga fornecida ao paciente. O Vaporizador anestésico é calibrado em porcentagem do agente em volume (% V) e torna-se preciso apenas para a administração do agente anestésico específico para o qual foi calibrado (BRIONI et al., 2017; STEFFEY; MAMA; BROSINAN, 2017).

Anestésicos halogenados dissolvem-se entre os tecidos do organismo. Esta solubilidade de um agente, chamada de coeficiente de solubilidade (CS), é um fator primordial na taxa de absorção, distribuição, metabolização e eliminação. Com base CS entre sangue-gás, os

anestésicos variam entre altamente solúveis (metoxiflurano) e pouco solúveis (sevoflurano). Assim, os agentes pouco solúveis alcançam um equilíbrio rápido (menos anestésico irá se dissolver no sangue), além de eliminá-los rapidamente. Agentes altamente solúveis dissolvem-se facilmente no sangue, que age como um “sequestrador”, dificultando a chegada do anestésico no sistema central ou eliminação. Os halogenados mais recentes são menos lipossolúveis, possuindo um menor CS sangue-gás, conseqüentemente menos potentes, porém deprimem menos o sistema cardiovascular (STEFFEY; MAMA; BROSNAN, 2017).

### **1.1.2 Como os anestésicos voláteis produzem imobilidade?**

No início do século as teorias e pesquisas indicavam que existia uma relação entre a potência do anestésico volátil com sua lipofilicidade (capacidade de se difundir em lipídios) (MEYER, 1899; OVERTON, 1901). Nas décadas seguintes o enfoque continuou nos lipídios, particularmente na bicamada da membrana, até a publicação de Lieb e Franks (1984) indicando as proteínas (mais precisamente os canais iônicos) como alvos anestésicos. A partir disso as investigações logo produziram uma infinidade de alvos anestésicos plausíveis, em sua maioria canais voltagem dependentes. As concentrações dos anestésicos halogenados podem aumentar o efeito dos neurotransmissores inibitórios ou bloquear o efeito dos neurotransmissores excitatórios. Além disso, podem bloquear a liberação de alguns neurotransmissores, como o glutamato (PASHKOV; WESTPHALEN; HEMMING, 2002; STEFFEY; MAMA; BROSNAN, 2017). Outros resultados importantes também descrevem que uma parte da imobilidade induzida pelos anestésicos inalados tem ação na medula espinhal (ANTOGNINI; CARSTENS; ATHERLEY, 2002; ANTOGNINI; SCHWARTZ, 1993; BORGES; ANTOGNINI, 1994; RAMPIL, 1994; RAMPIL; MASON; SINGH, 1993).

O mecanismo molecular de ação dos anestésicos inalados na produção de imobilidade não é completamente compreendido, no entanto, existem evidências para o envolvimento de vários receptores, incluindo a estimulação de receptores de glicina (ZHANG et al., 2003), inibição de NMDA (DUTTON et al., 2006), e a inibição dos canais de sódio pré-sinápticos (SONNER et al., 2003). Acredita-se que os receptores GABA espinhais desempenhem um papel menor do que se acreditava anteriormente (SONNER et al., 2003; STEFFEY; MAMA; BROSNAN, 2017)

### **1.1.3 Sevoflurano**

O sevoflurano foi sintetizado em 1968 por um grupo de pesquisadores do Travenol Laboratories (USA) (WALLIN et al., 1975). Nos primeiros estudos o sevoflurano apresentava

rápida indução e recuperação anestésica, contudo, liberava flúor o que poderia ser um fator de toxicidade (SMITH; NATHANSON; WHITE, 1996). Décadas depois a patente foi vendida e o agente começou a ser produzido comercialmente nos anos 90, ganhando uma importância na rotina médica humana e posteriormente na medicina veterinária. É apresentado em estado líquido, estável, claro, incolor e odor não irritante (OLIVEIRA; SANTOS, 2019). Além disso, não é inflamável e pouco solúvel em água (STEFFEY; MAMA; BROSNAN, 2017).

A característica de não possuir forte odor tornou o sevoflurano o agente indicado para indução por meio de máscara facial promovendo uma indução anestésica com perda da consciência rápida e suave (mesmo sem medicação pré-anestésica), bem como rápida recuperação após a descontinuação da anestesia. Estas características na indução e recuperação são consequência de sua baixa solubilidade, fator importante em pacientes com estado hemodinâmico comprometido (STEFFEY; MAMA; BROSNAN, 2017). Sua indução em menor tempo pode ser útil em primatas agitados que necessitem serem induzidos rapidamente com máscara ou caixa (HORNE, 2001; VILANI, 2017, 2009).

O sevoflurano é degradado em diferentes compostos dependendo das condições de uso e de armazenamento, incluindo o ácido fluorídrico, uma substância conhecida por ser nefrotóxica e irritante para a membrana da mucosa do trato respiratório (OTSUKI et al., 2010). Estas doses de fluoreto são descritas em sangue e urina de ratos, cães, cavalos, suínos e primatas humanos, mas em doses baixas, não causando lesões (RICE; DOOLEY; MAZZE, 1983; STEFFEY et al., 2005; STEFFEY; MAMA; BROSNAN, 2017). Além desta, produz baixas quantidades de monóxido de carbono (PATEL; GOA, 1996) e Alcenos (chamadas compostos “A”, tóxica em concentrações acima de 100ppm), que pode ser evitada com fluxo de oxigênio superiores a 700mL/min) (STEFFEY; MAMA; BROSNAN, 2017). Consequências como hipotensão, hipoventilação, redução da contratilidade cardíaca e hipotermia são dose-dependentes (OLIVEIRA; SANTOS, 2019).

Uma pequena parte é metabolizada pelo fígado (3% é metabolizado reduzindo os riscos de efeitos tóxicos e contribuindo para sua rápida eliminação) e seus compostos excretados por via renal. Sua principal via de eliminação é pulmonar, conforme a concentração do anestésico é diminuída nos alvéolos (CHINNADURAI; WILLIAMS, 2016; WALLIN et al., 1975).

A recuperação anestésica com sevoflurano, em primatas humanos, promove orientação cognitiva pós-operatória e recuperação da função psicomotora significativamente mais rápida do que com halotano e isoflurano (PATEL; GOA, 1996; VILANI, 2009).

#### **1.1.4 Isoflurano**

Desenvolvido nos anos de 1960 e comercializado no início dos anos de 1970 é um éter halogenado, sendo um isômero derivado do enroflurano. Possui um odor desagradável (pungente) e irritante para as vias aéreas, não inflamável e aspecto incolor, sem aditivos ou conservantes químicos. Através de suas características, tornou-se o agente mais utilizado no mundo em primatas humanos e não humanos (CHINNADURAI; BALKO; WILLIAMS, 2017; HORNE, 2001; NORDMANN et al., 2006).

Seu CS (1,46) é maior que o agente sevoflurano (ou seja, mais solúvel em sangue), tornando a indução e a recuperação mais lenta em primatas humanos. Mas esta característica também possibilita maior economia no custo do procedimento e menor contaminação ambiental (STEFFEY; MAMA; BROSANAN, 2017). Não foram identificadas avaliações e comparações entre agentes na indução e recuperação de primatas não humanos.

Assim como o sevoflurano, o isoflurano apresenta redução da resistência vascular sistêmica, redução da contratilidade cardíaca, hipoventilação e hipotermia dose dependente (STEFFEY; MAMA; BROSANAN, 2017; VASCONCELLOS et al., 2000). Esta redução da resistência vascular em primatas pode chegar em 30% com uma concentração anestésica de 1,5 % de ISO (HORNE, 2001).

Após atingir a corrente sanguínea, menos de 0,2% é metabolizado pelo fígado e excretado pelos rins, tornando-o mais seguro, neste aspecto, entre os principais halogenados. Todo o restante é eliminado pelos pulmões (OLIVEIRA; SANTOS, 2019).

### **1.1.5 Concentração alveolar mínima de agentes anestésicos gasosos**

Edmond I Eger II (1930 – 2017) durante sua vida foi professor e pesquisador na área de anestesiologia na cidade de Chicago, Estados Unidos (CALIFORNIA, 2017). Este pesquisador desenvolveu o conceito de concentração alveolar mínima (CAM) para agentes anestésicos gasosos e voláteis como meio de avaliar e comparar suas potências. Seu primeiro estudo, acompanhado do pesquisador Giles Merkel, com determinação de CAM foi em 1963 no trabalho intitulado “*A comparative study of halothane and halopropane anesthesia: Including method for determining equipotency*” (MERKEL, GILES; EGER, 1963). Dois anos depois, Eger e equipe publicaram o trabalho sugerindo a CAM como uma medida da potência anestésica onde determinou a influência de grande número de fatores sobre esse índice. (EGER, EDMOND I.; SAIDMAN, LAWRENCE J.; BRANDSTATER, 1965).

A CAM é definida como a concentração alveolar mínima de anestésico, no nível do mar, necessária para abolir movimentos aparentemente intencionais em 50% dos pacientes em resposta a um estímulo supramáximo (EGER, EDMOND I.; SAIDMAN, LAWRENCE J.;

BRANDSTATER, 1965; QUASHA, ARTHUR L.; EGER, EDMOND I.; TINKER, 1980). Determinando a relação das pressões parciais anestésicas medidas com um determinado efeito anestésico, especificamente a supressão do movimento em resposta a um estímulo de dor, Eger criou uma medida de potência quantitativa, contrária dos métodos qualitativos baseados em observações clínicas (ARANAKE; MASHOUR; AVIDAN, 2013). Tal metodologia tornou-se útil e reproduzível em qualquer espécie. Devido a essas características importantes e a facilidade de mensurar o agente anestésico expirado, a CAM continua sendo o índice padrão de avaliação e comparação dos anestésicos voláteis, além de orientar a administração de dose em cada espécie.

Utiliza-se a fração expirada do anestésico volátil devido a sua farmacocinética apresentar pressões parciais equilibradas entre alvéolos, artérias, cérebro e outros tecidos, após período de estabilização entre 15 e 20 minutos, além de não ser invasiva e estar presente na rotina anestésica (COELHO et al., 2017; LUNARDELI et al., 2019; SEVERINGHAUS, 1960).

Para desenvolver pesquisa com determinação da CAM, Quasha et al. (1980) descrevem três requisitos fundamentais a serem atingidos: utilizar um estímulo supramáximo; determinar critérios claros para definir as respostas motoras (positiva e negativa); e aguardar o equilíbrio entre as concentrações anestésicas no ar alveolar, no sangue arterial e no sistema nervoso central (SNC).

### **1.1.6 Projeto de pesquisa com CAM**

Para obter a concentração alveolar mínima de um determinado halogenado pode-se utilizar basicamente duas metodologias, *bracketing desing* ou análise quantal, onde ambos fornecem os mesmos resultados (SONNER, 2002).

A metodologia por *bracketing desing* pode ser realizado com um número relativamente pequeno de animais e foi o método usado no estudo inicial de CAM em cães (MERKEL, GILES; EGER, 1963), onde o animal é anestesiado com uma concentração de anestésico volátil expirada predeterminada, e observa-se movimento ou ausência de movimento após a aplicação de um estímulo nocivo. Se ocorrer movimento, a concentração do anestésico é aumentada em 10 a 20%, dependendo do anestésico volátil em questão, e o procedimento é repetido até que nenhum movimento seja observado. Em cada ajuste na concentração de anestésico, um período de equilíbrio de 15 a 20 minutos é realizado. A CAM para este animal é considerada a média entre a concentração mais baixa que impede o movimento e a concentração que permite o movimento. A CAM para o grupo é a média das CAM's individuais dos animais que compõem o grupo (QUASHA, ARTHUR L.; EGER, EDMOND I.; TINKER, 1980).

Na análise quantal, diferente da técnica *bracketing desing*, a CAM individual não é determinada, em vez disso, a CAM é determinada para a população da espécie estudada. A dose-resposta quântica é denominada *Up-and down*, ou seja, “tudo ou nada” onde existe ou não uma resposta ao estímulo nocivo na concentração expirada pré-determinada. Quando ocorre uma resposta positiva ou negativa, a concentração expirada é respectivamente aumentada ou diminuída, em 10 a 20% dependendo do anestésico volátil em questão, no próximo animal (DIXON, 1965). Obtendo os resultados, para grandes populações, são aplicados em equação logística, fornecendo uma curva dose-resposta para o anestésico. Para pequenas populações utiliza-se os pares cruzados, chamados de “*crossover*”, para obter a CAM. Uma resposta positiva e negativa consecutiva, em distintos animais, resulta em *crossover*. Recomenda-se que no mínimo de quatro pares de *crossover* sejam obtidos para a estimativa da CAM, no entanto, é advertido que na análise quantal com o método *up-and-down* seis pares de *crossover* podem produzir resultados mais precisos (PAUL; FISHER, 2001). Neste cenário, usando pares cruzados em uma pequena população, a média matemática é usada para obter a CAM (BARLETTA; QUANDT; HOFMEISTER, 2016; MONTEIRO et al., 2016). Como a CAM é definido em 1 atm, é importante que a pressão atmosférica no local do estudo seja relatada, especialmente se diferir significativamente de 1 atm; alternativamente, a CAM pode ser expresso como uma pressão parcial ou o valor de CAM corrigido para 1atm (AGUIAR, 2002).

Em aves, devido ao pulmão não ser alveolar, os termos concentração anestésica mínima ( $CA_nM$ ) ou determinação anestésica mínima ( $DA_nM$ ) passaram a ser utilizadas. Mas mesmo nestes animais a metodologia para determinação é igualmente utilizado (CONCANNON; DODAM; HELLYER, 1995; LUNARDELI et al., 2019).

### 1.1.7 Variações da concentração alveolar mínima

Embora o conceito de CAM e seu propósito sejam amplamente aceitos, possuem limitações em relação a subjetividade na avaliação da resposta do paciente e o fato de que 50% dos pacientes se moverão propositalmente em resposta à estimulação. Assim surgiram variações como a concentração alveolar mínima para intubação ( $CAM_{IT}$ ), concentração alveolar mínima na extubação ( $CAM_{EXT}$ ), concentração alveolar mínima autonômica ( $CAM_{AUTONÔMICO}$ ), concentração alveolar máxima ( $CAM_{MAX}$ ), concentração alveolar para excitação cortical com monitor BIS<sup>TM</sup> ( $CAM_{BIS}$ ) e a concentração alveolar mínima para comando ( $CAM_{COM}$ ), todos em pressão atmosférica ao nível do mar.

$CAM_{MAX}$  é definida como a menor concentração expirada na qual nenhum movimento motor ocorre em resposta a um efeito de estímulo nocivo em todos os indivíduos anestesiados



de uma determinada espécie (VOULGARIS et al., 2013).

Concentração alveolar mínima na extubação é o ponto médio entre a concentração expirada na qual o animal aceita o tubo endotraqueal (TE) e a concentração em que o mesmo paciente não tolera mais o TE (INOMATA et al., 1999). Em humanos,  $CAM_{EXT}$  do isoflurano, sevoflurano e desflurano foram relatados (INOMATA et al., 1999; NORDMANN et al., 2006). Em outros animais são descritos em cães, gatos e suínos (BARLETTA; QUANDT; HOFMEISTER, 2016; KLEINE et al., 2015; MURAHATA et al., 2018)

$CAM_{AUTONÔMICO}$  é a concentração alveolar mínima de um anestésico capaz de bloqueando a reação autonômica em resposta a um estímulo nocivo (MURAHATA et al., 2018; ROIZEN et al., 1981). Alterações na frequência cardíaca ou pressão arterial são normalmente utilizadas como parâmetro nesta avaliação, e uma alteração máxima de 15% em qualquer parâmetro é permitido (MARCH; MUIR, 2003; SEDDIGHI et al., 2012). Na maioria dos estudos,  $CAM_{AUTONÔMICA}$  é 20 a 40% superior que a CAM, no entanto, existe uma grande variação dependendo do agente e espécie (VOULGARIS et al., 2013). Em contraste com o CAM, a inclinação da curva de dose-resposta não é íngreme, devido à resposta adrenérgica variável entre os indivíduo (ROIZEN et al., 1981). A redução da resposta autonômica com anestésicos voláteis (isolados) está frequentemente associada com hipotensão severa devida à diminuição da resistência vascular sistêmica e redução da contratilidade cardíaca.

Yakaitis e equipe relataram a primeira concentração alveolar mínima para intubação (YAKAITIS, RONALD W.; RW, YAKAITIS; CD, 1977). Esta técnica consiste em determinar qual a fração mínima de halogenado em que metade da população permita a intubação endotraqueal, sem utilizar outras medicações que possam bloquear espasmos ou reduzir a  $CAM_{IT}$ . Também existem estudos em humanos utilizando a “ $CAM_{IT}$ ” para acoplagem da máscara laríngea (SETHI et al., 2020). Até o presente momento, não existe relatos de  $CAM_{IT}$  na veterinária.

Eger (2001) também desenvolveu pesquisa em humanos para definir a concentração alveolar mínima para comando de voz, onde esta concentração suprime uma resposta apropriada ao comando, em 50% dos pacientes. Os resultados também mostraram que mesmo nesta concentração a memória geralmente é perdida. Devido às peculiaridades desta metodologia, torna-se difícil a aplicação em outras espécies.

$BIS^{TM}$  é um monitor de nível de consciência (índice bispectral), utilizado em pacientes submetidos a anestesia e sedação. Em trabalhos com CAM, é utilizado para verificar a excitação cortical quando ocorre o estímulo supramáximo. A  $CAM_{BIS}$  apresenta valores superiores que a CAM, mostrando que mesmo sem movimento positivo, ocorre uma excitação cortical, devido

baixa profundidade anestésica (EBNER et al., 2013; MARCH; MUIR, 2003).

### 1.1.8 Estímulo supramáximo

Estímulo nocivo supramáximo é definido como um estímulo com força significativamente maior do que a necessária para ativar todas as fibras nervosas do local definido. Vários estímulos e locais anatômicos foram validados para esse fim em diferentes espécies, porém sempre precisamos avaliar a questão ética, principalmente em métodos que propiciem múltiplas lesões no mesmo paciente ou que colocam a vida em risco (IDE et al., 1998; VALVERDE et al., 2003). Na veterinária são relatados estímulos como incisões de pele (MONTEIRO et al., 2016), estímulos elétricos (COSTA, 2009; LUNARDELI et al., 2019; VALVERDE et al., 2003), pinçamento de cauda e dígito (CHINNADURAI; WILLIAMS, 2016), oclusão das vias aéreas e distensão de vesícula urinária (IDE et al., 1998; MARCH; MUIR, 2003).

Incisões de pele já foram descritos nos primeiros trabalhos com determinação de CAM (QUASHA; EGER II; TINKER, 1980; SCHELLER; SAIDMAN; PARTRIDGE, 1988). Tornou-se um estímulo muito usado em humanos, provavelmente pela possibilidade de ser empregado em pacientes disponíveis na rotina cirúrgica do hospital (no método quantal) e por sua fácil replicabilidade (ZBINDEN; PETERSEN-FELIX; THOMSON, 1994), porém pouco usado em outras espécies, na qual os estudos que predominam utilizam a técnica *bracketing design*; e o animal terminaria o estudo com múltiplas incisões (REED; DOHERTY, 2018a). Além disso, alguns trabalhos associam a colocação de quatro pinças Backhaus e incisão de pele (COELHO et al., 2017; MONTEIRO et al., 2016). Em trabalhos com primatas não humanos, na maioria dos trabalhos, utilizou-se de estímulos elétricos e pinçamento de cauda como estímulo supramáximo (CHINNADURAI; WILLIAMS, 2016; TINKER; WSHARBROUGH; MICHENFELDER, 1977).

Estímulo elétrico também foi descrito nos trabalhos iniciais de Eger. Neste método ocorre pouca lesão no tecido e grande estímulo nociceptivo. Os diversos trabalhos, em diferentes espécies, apresentam ajustes de 50V, 50Hz e 30 - 50mA em modo farádico, aplicando dois estímulos curtos e seguidos de dois estímulos contínuos de 3 a 5 segundos, ocorrendo um intervalo de 5 segundos entre todos os 4 estímulos. Foi optado pela região subcutânea da ulna, tíbia ou mucosa da cavidade oral que recebem duas agulhas de 3 a 5 cm de distância (quando o tamanho do animal permite) (LAROUCHE et al., 2019; QUASHA, ARTHUR L.; EGER, EDMOND I.; TINKER, 1980).

O método utilizando pinçamento (cauda, dígito ou mandíbula) é comumente utilizada

nas determinações de CAM (e suas variáveis) em pesquisas com animais. Pode-se utilizar uma pinça hemostática de 20 cm e fechar no local estipulado (entre a primeira e última catraca da cremalheira, conforme tamanho do paciente) por um período de 30 a 60 segundos (ou até ocorrer movimento positivo, como retração de membro ou movimento de cabeça). Alguns pesquisadores utilizam uma camada de gaze e algodão entre o instrumental e o paciente, trocam de dígitos e alternam diferentes áreas da cauda, quando utilizando o método *bracketing design*, evitando lesões mais graves (CHINNADURAI; WILLIAMS, 2016; DOHERTY et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2014; STEFFEY et al., 1974) Neste método existe pouca padronização sobre a pressão exercida no paciente.

Oclusão da via aérea foi estudada por Ide et al. (1998) como um estímulo supramáximo visceral, comparando com os estímulo pinçamento de dígito e descarga elétrica em gatos. Após acoplagem do TE foi adicionado uma torneira com múltiplas vias para comportar sensores e permitir a oclusão após fechamento. A oclusão era mantida no máximo por 6 minutos ou até ocorrer apneia. Na ausência de comportamento de fuga, a apneia costuma ocorrer após atingir o pico de atividade respiratória, em aproximadamente 6 minutos de oclusão das vias aéreas. Os autores concluíram que os métodos de oclusão da via aérea e pinçamento não apresentaram diferença estatística. O método de estímulo elétrico apresentou uma CAM maior, caracterizando como supramáximo.

O estímulo visceral por distensão da vesícula urinária em gatos apresentou os mesmos resultados na CAM do estímulo somático utilizando descarga elétrica. No trabalho, os autores descrevem apenas que o equipamento emitia 25 mA por 10 segundos. A técnica de distensão consiste na introdução de sonda urinária, da uretra até a vesícula urinária. Realiza-se o esvaziamento da urina e administra de forma lenta (2,5 mL/min) de solução de cloreto de sódio 0,9 %. É importante que a solução esteja aquecida (45 °C) e não ultrapasse 50 mL de volume ou 50 cmH<sub>2</sub>O. Os parâmetros de volume e pressão interna da bexiga foram avaliados a cada 2 minutos durante a infusão da solução, e a cada minuto após a infusão. Os registros desses parâmetros foram obtidos por no máximo 5 minutos após a estimulação (MARCH; MUIR, 2003). Não foram identificados trabalhos utilizando esta técnica em outras espécies.

De acordo com Quasha (1980), para determinar a CAM é necessário um estímulo supramáximo. Porém diversos trabalhos mostraram que um determinado estímulo pode ser supramáximo em uma espécie e não para outras, alterando os resultados na determinação da CAM; mas de maneira geral, o estímulo elétrico mostra-se superior seguido do método de pinçamento de dígito/cauda que se iguala aos métodos de estímulo visceral (EGER et al., 1988; IDE et al., 1998; MARCH; MUIR, 2003; VALVERDE et al., 2003).

### 1.1.9 Fatores que afetam a determinação da CAM

A determinação de CAM pode ser influenciada por vários fatores, envolvendo o paciente, interação farmacológica e a metodologia empregada (ARANAKE; MASHOUR; AVIDAN, 2013; QUASHA, ARTHUR L.; EGER, EDMOND I.; TINKER, 1980; STEFFEY; MAMA; BROSNAN, 2017).

Observa-se nos pacientes fatores como idade, doenças, prenhez e questões genéticas (CHAN; PHOEBE MAINLAND; GIN, 1996; NORDMANN et al., 2006; STEFFEY; MAMA; BROSNAN, 2017). Em estudo com humanos, o aumento da idade está associado à diminuição das doses de anestésicos voláteis (CLEVE; NAIR; ROOKE, 2015). Os resultados apresentaram uma redução de 1,8% a cada década (intervalo de confiança de 95%), concordando com o estudo em suínos de Moeser et al. (2008). Redução de 27-30% também foi observada em uma avaliação com mulheres grávidas entre 8 e 13 semanas de gestação (CHAN; PHOEBE MAINLAND; GIN, 1996). Em contra partida, animais como a ave Jacu (*Penelope obscura*), o estresse social foi responsável pelo aumento da CAM em 26% (LUNARDELI et al., 2019).

A redução da concentração alveolar mínima também está associada com algumas doenças. Em hamsters cardiopatas, foi observado que a CAM foi significativamente mais baixa comparado com o grupo controle de hamsters hígidos (VIVIEN et al., 1999). Hipovolemia também é responsável por redução (MATTSON et al., 2006; STEFFEY; MAMA; BROSNAN, 2017).

Os fatores não relacionados ao paciente incluem interações farmacológicas administradas com o objetivo de reduzir a CAM. Algumas medicações como opióides e antiinflamatórios possuem um efeito “poupador” de anestésico, porém este resultado não está relacionado somente ao efeito analgésico, mas também a uma interação complexa e não totalmente esclarecida entre as drogas administradas e o anestésico volátil (REED; DOHERTY, 2018b, 2018a). Por existir diferença no mecanismo de ação dos inalantes, pode haver diferença nos resultados destas interações (GIANOTTI et al., 2014; WEBB; O'BRIEN, 1988).

Observa-se também nos estudos de CAM uma subjetividade na interpretação do movimento proposital em resposta a um estímulo nocivo. Nos primeiros trabalhos de Eger, foi determinado como positivo somente movimentos grosseiros como pedaladas (EGER, EDMOND I.; SAIDMAN, LAWRENCE J.; BRANDSTATER, 1965; MERKEL, GILES; EGER, 1963) diferente de trabalhos mais recentes que declaram como positivo qualquer tipo de movimento (CHINNADURAI; WILLIAMS, 2016; MURAHATA et al., 2018), independente da espécie estudada.

### 1.1.10 Saguis-de-tufo preto (*Callithrix penicillata*)

O Brasil se caracteriza pela considerável variedade de ecossistemas e conta com a maior diversidade de primatas do planeta (RYLANDS, 2000). Desta variedade, podemos citar primatas do gênero *Callithrix*, um dos principais exemplos de primatas do Novo Mundo, os quais estão distribuídos por quase todos os biomas do Brasil, com exceção da Amazônia, do Pantanal e dos Pampas (MALUKIEWICZ, 2019). Os animais do gênero *Callithrix* são popularmente conhecidos como “micos” ou “saguis”, vivem em grupos que contém, normalmente, um único casal reprodutor e monogâmico (GUIMARÃES, 2007). O tamanho dos grupos (ou “família”) pode variar entre 3 e 15 indivíduos, possuindo hábitos territorialistas e por isso costumam usar as mesmas áreas de alimentação. Este gênero é formado por seis espécies: *C. jacchus*, *C. penicillata*, *C. kuhlii*, *C. geoffroyi*, *C. aurita* e *C. flaviceps* (RYLANDS; MITTERMEIER, 2009). Embora estes animais sejam todos nativos da região sub-amazônica do Brasil, cada espécie possui seu habitat natural bem definido. O sagui-de-tufos-pretos (figura 2) ou mico estrela (*C. penicillata*) (figura X) possui uma distribuição original no cerrado brasileiro (MALUKIEWICZ, 2019).

Figura 2- Foto de um exemplar de Sagui-de-tufo preto (*Calithrix penicilina*) adulto.



Crédito: Marcelo Morena.

De acordo com LEVACOV et al. (2011), o tráfico ilegal destes animais é responsável pela disseminação em outras regiões tornando-a exótica na região sul e sudeste, sendo uma grande ameaça para outras espécies existentes, como por exemplo, o declínio causado na fauna ornitológica devido ao consumo dos ovos dos ninhos (TRAAD et al., 2012).

Devido à grande flexibilidade adaptativa das espécies *C. penicillata* e que ao serem introduzidas em áreas não endêmicas, onde não possuem predadores e/ou parasitas no

ecossistema, geralmente se tornam consumidores do topo da cadeia, aumentando os problemas causados devido ao grande aumento da população (TRAAD et al., 2012). Uma das alternativas para o controle desta espécie fora do seu habitat é o manejo reprodutivo cirúrgico dos animais já em vida livre e dos residentes em CETAS que serão destinados a soltura.

Os primatas também possuem grande importância na pesquisa. Modelos com animais vêm sendo utilizados para investigação de fenômenos fisiológicos, patologias e desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas desde o século XIX (BERNARD, 1865), tendo em vista as limitações de estudos em humanos, que podem envolver aspectos éticos ou do próprio estado do sujeito. Na área de neurociência, utilizam-se modelos animais como camundongos, devido ao baixo custo e facilidade na manipulação (ELLENBROEK; YOUN, 2016). Entretanto, pesquisas com primatas não humanos têm se mostrado valiosos pelas similaridades com humanos. A organização do cérebro, especialmente o prosencéfalo, se aproxima do cérebro humano mais do que roedores e outros modelos animais (ELLENBROEK; YOUN, 2016; KING et al., 1988). Primatas como os saguis apresentam um custo de manutenção e alimentação menores que outros primatas (principalmente primatas do Velho Mundo), além de possuírem uma reprodução e maturação em menor tempo (RYLANDS; MITTERMEIER, 2009). Por estes motivos os saguis tornaram-se um importante modelo experimental em estudos que investigam aspectos neurológicos e genéticos (SWEENEY et al., 2012).

Para o manejo clínico, procedimentos cirúrgicos e projetos de pesquisas, à sedação ou anestesia são necessários para se atingir o objetivo. Mesmo apresentando tanta importância, poucos trabalhos avaliaram a potência dos principais anestésicos voláteis em primatas. Abaixo um levantamento dos estudos existentes (tabela 1).

Tabela 1 - Tabela de concentração alveolar mínima dos agentes isoflurano e sevoflurano em primatas humanos e não humanos.

| Espécie                             | Agente | Estímulo Supramáximo      | CAM             | Referência                                |
|-------------------------------------|--------|---------------------------|-----------------|---|
| <i>Macaca fascicularis</i>          | SEVO   | Pinçamento de cauda       | 2.16 ± 0.30 V%  | (SOMA et al., 1995)                       |
| <i>Daubentonia madagascariensis</i> | SEVO   | Pinçamento de cauda       | 1,84 ± 0,17 V%  | (CHINNADURAI; WILLIAMS, 2016)             |
| <i>Lemur catta</i>                  | SEVO   | Pinçamento de cauda       | 3,48 ± 0,55 V%  | (CHINNADURAI; WILLIAMS, 2016)             |
| <i>Homo sapiens</i> *               | SEVO   | Incisão cirúrgica de pele | 1,71 ± 0,07 V%  | (KATOH; IKEDA, 1987)                      |
| <i>Homo sapiens</i> *               | SEVO   | Incisão cirúrgica de pele | 2,05 V%         | (SCHELLER; SAIDMAN; PARTRIDGE, 1988)      |
| <i>Homo sapiens</i> *               | SEVO   | Incisão cirúrgica de pele | 1,85 V%         | (KATOH et al., 1999)                      |
| <i>Cebus apella</i>                 | ISO    | Pinçamento de cauda       | 1,30 ± 0,17 V%  | (MÔNICA INGEBORG ZUEGE CALADO, 2004)      |
| <i>Macaca fascicularis</i>          | ISO    | Estímulo elétrico         | 1,28 V%         | (TINKER; WSHARBROUGH; MICHENFELDER, 1977) |
| <i>Macaca mulata</i>                | ISO    | Pinçamento de cauda       | 1,46 V%         | (STEFFEY et al., 1994)                    |
| <i>Macaca mulatta</i>               | ISO    | Pinçamento de cauda       | 1.53 ± 0.07 V%  | (MAMA et al., 2000)                       |
| <i>Lemur catta</i>                  | ISO    | Pinçamento de mandíbula   | 1,96% ± 0,09 V% | (CHINNADURAI; BALKO; WILLIAMS, 2017)      |
| <i>Homo sapiens</i> *               | ISO    | Incisão de pele           | 1,15 V%         | (STEVENS et al., 1975)                    |

\* CAM de primatas humanos para comparação;

Fonte: o autor.

A tabela 1 também deixa claro que extrapolar doses dos anestésicos entre as espécies de primatas pode levar a erros significativos na dosagem do anestésico. Neste sentido, verificou-se a necessidade de mais informações sobre a concentração alveolar mínima do Saguis-de-tufo preto e sua resposta frente aos principais anestésicos voláteis isoflurano e sevoflurano.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos gerais

Determinar a concentração alveolar mínima dos agentes anestésicos isoflurano e sevoflurano, em primatas da espécie Sagui-de-tufo preto (*Callithrix penicillata*), oriundos de cativeiro.

### 2.2 Objetivos específicos

- Determinar o valor da CAM do agente halogenado isoflurano, pela técnica de análise quantal (*up-and-down*), utilizando estímulo elétrico, em primatas da espécie Sagui-de-tufo preto (*Callithrix penicillata*);
- Determinar o valor da CAM do agente halogenado sevoflurano, pela técnica de análise quantal (*up-and-down*), utilizando estímulo elétrico, em primatas da espécie Sagui-de-tufo preto (*Callithrix penicillata*);
- Avaliar e comparar os efeitos de sevoflurano e isoflurano na indução anestésica, utilizando escala desenvolvida pela equipe.
- Avaliar e comparar os efeitos de sevoflurano e isoflurano na recuperação anestésica, utilizando escala desenvolvida pela equipe.

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

Para a execução do projeto, foi solicitado as autorizações do Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e Recursos Renováveis (IBAMA) e da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)- UDESC CAV. As autorizações foram concedidas através da atividade científica SISBIO nº 72968-1 e aprovação do CEUA nº 6387021219. Também foi realizado uma parceria entre o 5º Pelotão da Guarnição Polícia Militar Ambiental de Santa Catarina e o Hospital de Clínicas Veterinário Lauro Ribas Zimmer da Universidade do Estado de Santa Catarina, que possibilitou a realização do experimento anestésico, e conforme solicitado pelos órgãos de fiscalização, posteriormente o procedimento de laqueadura ou vasectomia para controle populacional dos animais envolvidos.

Foram utilizadas 7 famílias que totalizaram 24 Saguis-de-tufo preto, sendo 11 fêmeas e 13 machos, com idade indeterminada, provenientes de um cativeiro ilegal autuado pela Polícia Militar Ambiental de Santa Catarina (os animais permaneceram no local em que foram



encontrados e os proprietários do criadouro assinaram os protocolos de fiéis depositários temporários). Os animais foram divididos em dois grupos de forma aleatória chamados de grupo ISO<sub>CAM</sub> e grupo SEVO<sub>CAM</sub>. Excluiu-se animais menores que 0,200 kg, caracterizados como jovens.

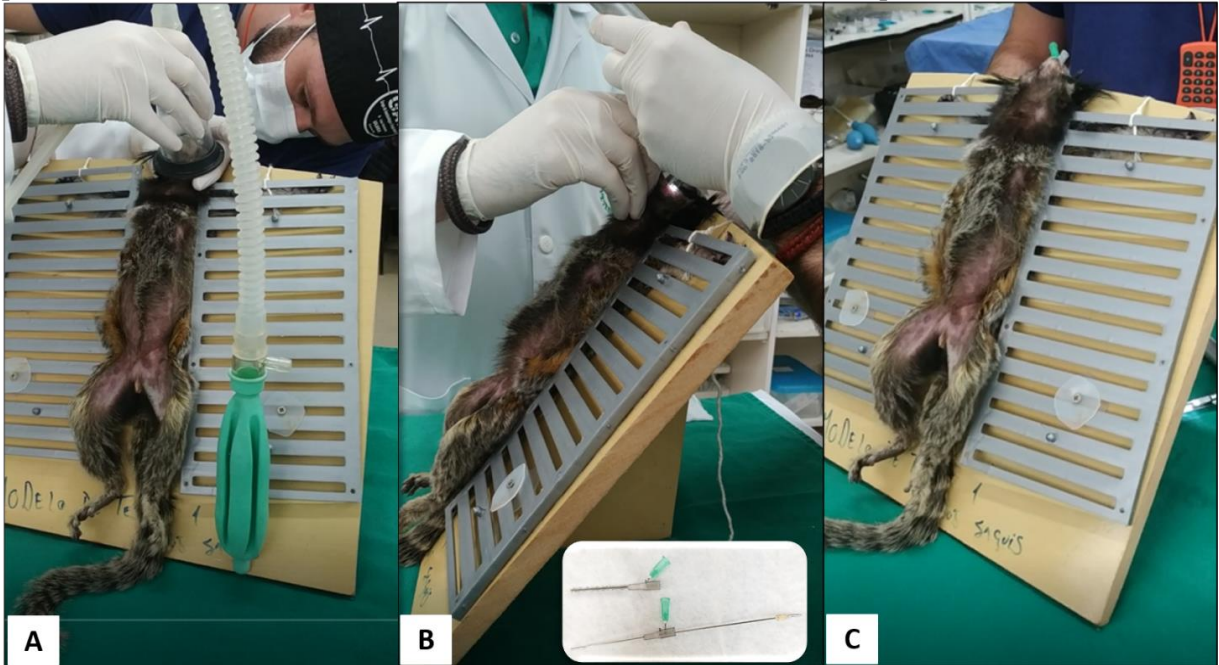
Para transportar os animais entre o cativeiro e o Hospital de Clínicas Veterinário do CAV, foi utilizado um carro com ar-condicionado e caixa de transporte grande capaz de transportar uma família de primatas. O deslocamento dos animais foi realizado 48 horas antes do experimento. Era transportada uma família por fase, e alocada em uma gaiola de 2 m<sup>3</sup> para ambientação. Foram alimentados, a cada 12 horas, com ração extrusada (Pequenos primatas onívoros, Megazoo<sup>®</sup>, Vianópolis - MG) e frutas diversas. A água foi mantida sempre fresca e disponível durante todo o projeto.

A fim de se constatar a higidez dos animais, foi realizado exame físico e coleta de amostras de sangue (utilizando seringa de 1ml, frasco eppendorf com EDTA, e coletado da veia femoral) para a realização de eritrograma e leucograma, 24 horas antes do procedimento. Qualquer alteração nos valores dos exames laboratoriais e alteração física (desidratação, arritmias e sopro) eram motivos de exclusão dos pacientes do estudo.

Antecedendo o período de experimentação, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 4 horas, sem restrição hídrica. Em qualquer momento durante o procedimento que se achou necessário, foi aferida a glicemia do paciente com aparelho glicômetro (Accu Chek Performa, Roche, São Paulo – SP). Ficou estabelecido que a administração, por via oral ou intravenoso, de glicose 50% (0,5 mL/kg) seria utilizada nos pacientes hipoglicêmicos (menor que 60 mg/dL).

Para indução e manutenção anestésica do grupo ISO<sub>CAM</sub> foi selecionado o agente halogenado isoflurano (Isoforine, Cristália<sup>®</sup>, Itapira - SP), e no grupo SEVO<sub>CAM</sub> foi eleito o agente sevoflurano (Sevocris, Cristália<sup>®</sup>, Itapira – SP). Individualmente os animais foram submetidos a oxigenoterapia (5 L/min) por 5 min e induzidos à anestesia geral inalatória utilizando uma caixa anestésica transparente (capacidade para 16,6 L), concentração do anestésico em 5 V% para o ISO<sub>CAM</sub> e 7 V% no SEVO<sub>CAM</sub>. Quando os animais atingiam o decúbito, foram posicionados dorsal em ângulo de 45°, intubados com cateter adaptada (figura 3) (THOMAS; LEACH; FLECKNELL, 2012) adequada ao seu tamanho e mantidos com gás diluente oxigênio a 100%, em um fluxo 0,8 L/min, juntamente com o halogenado eleito para o grupo, em uma concentração estipulada, em circuito aberto sem reinalação de gases, chamado circuito de baraka (BARAKA et al., 1969).

Figura 3 - Sequência da execução da intubação do tubo endotraqueal adaptada. Imagem **A**: preparação e acoplagem do paciente no suporte para intubação. Imagem **B**: apresentando a utilização do laringoscópio com lâmina de Miller e paciente em posição dorsal com ângulo de 45°; em destacando abaixo um tubo endotraqueal adaptada com conector da sonda de capnografia (em verde). Imagem **C**: paciente intubado e sendo retirado para a mesa.



Fonte: o autor.

A indução foi avaliada de forma qualitativa, sempre pelo mesmo avaliador qualificado, que utilizou uma escala desenvolvida (apêndice A). A resposta do paciente no início da administração do anestésico até o decúbito lateral foi avaliada quanto aos sinais de náusea, vômito, tosse, agitação e tempo. Para o “*up-and-down*”, a manutenção do halogenado utilizada no primeiro animal de cada grupo foi definida através do estudo piloto (estudo que utilizou dois animais, um sagui para cada grupo), onde a concentração expiratória final do anestésico inalado, iniciou com ISO<sub>CAM</sub> 2,6 V% e no SEVO<sub>CAM</sub> com a concentração de 4 V%. Neste momento foi realizado instrumentação conectando os sensores do monitor multiparamétrico (Multirapamétrico B650, General Eletric® - Finlândia) (figura 4) responsável pelos parâmetros de saturação periférica de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>), eletrocardiografia, frequência cardíaca (FC), análise de gases (capnometria, capnografia e concentração expirada de isoflurano (EtISO) ou sevoflurano (EtSEV) ao final da expiração), frequência respiratória (FR) e temperatura retal (TR). Para utilizar o estimulador elétrico foram colocadas duas agulhas hipodérmicas 25x0,7 mm transfixadas de forma intramuscular na região da tíbia. Para aferir a pressão arterial de forma não invasiva foi fixado manguito (n° 1) na região proximal do braço e o doppler vascular (Doppler 812, Parks Medical Eletronics® – Oregon, U.S.A) fixado na mão com gel condutor (figura 5).

Figura 4 - Monitor multiparamétrico GE B650 utilizado para a aferição dos parâmetros (FC, FR; EtCO<sub>2</sub>; EtISO; EtSEV; SpO<sub>2</sub>; TR) durante a realização do protocolo experimental.



Fonte: o autor.

Figura 5 - Paciente intubado e paramentado com sensores do monitor multiparamétrico, doppler, esfignomamometro e neuroestimulador elétrico.



Fonte: Próprio autor.

Um vaporizador calibrado para cada agente inalatório foi utilizado, porém os valores de referência para o estudo foram obtidos pelo analisador infravermelho de gases (através do EtISO e EtSEV) do monitor multiparamétrico, que captava as amostras através do cateter posicionado próximo à extremidade do tubo endotraqueal. Os aparelhos vaporizadores de sevoflurano, isoflurano e o analisador de gases do monitor multiparamétrico foram calibrados utilizando o equipamento DH-004, Modelo FI-21 da marca Riken Keiki® (responsável por analisar o percentual anestésico do equipamento) juntamente com o DH-025 - Mistura de Gás Padrão, marca White Martins® (responsável por simular os gases lidos pelo equipamento e pré-

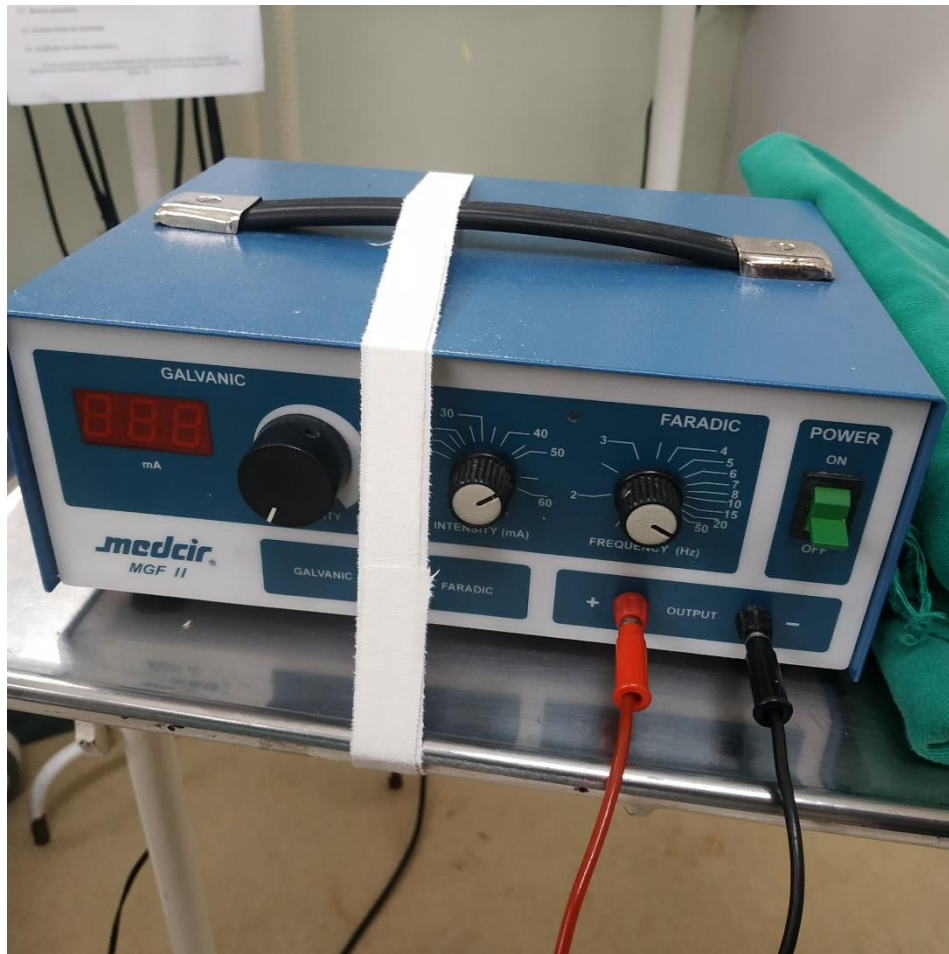
determinados com O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>). Além disso, os vaporizadores foram calibrados quanto ao fluxo de gás (ou gases) utilizando o equipamento DH-026 - Analisador de Fluxo de Gás, modelo VT650 da marca Fluke®. Todo o processo de calibragem ocorreu em sala monitorada quanto a umidade e temperatura utilizando o equipamento DH-023 - Termo Higrômetro, modelo: THD1, da marca Simpla®.

Realizada a paramentação, o paciente foi mantido anestesiado com o agente definido para seu grupo e concentração expirada determinada pelo tempo de 15 minutos (período para estabilização do fármaco entre pulmão, sangue e cérebro). Após este período, momento chamado M0, foi coletado os parâmetros já informados e realizado um estímulo nociceptivo elétrico supramáximo, seguido de nova coleta de parâmetros, momento definido como M1.

O estímulo elétrico foi realizado através de um neuroestimulador (Neuroestimulador; Medcir MGF II® - São Paulo, Brasil) no modo farádico (figura 6), sendo 3 estímulos curtos com intervalo de 5 segundos entre si, seguidos de 2 estímulos longos de 5 segundos de duração com o mesmo intervalo, com sua intensidade configurada em 50 mA e 50 hertz. Considerou-se resposta negativa quando não ocorreu movimento de cabeça, movimento de membros oposto ao estimulado, movimento de cauda ou vocalização, e resposta positiva quando um destes eventos ocorreu. Verificando-se uma resposta negativa, a concentração do agente halogenado do próximo animal a ser avaliado era reduzida em torno de 10%. Esse procedimento foi realizado até um animal responder ao estímulo doloroso (resposta positiva). Ocorrido isto, a concentração foi aumentada em torno de 10% para o próximo primata. Eventos de *crossover* foram registrados quando houve uma resposta negativa seguida de positiva ou vice-versa, sendo necessário 4 eventos para a determinação da CAM.

Fonte: Próprio autor.

Figura 6 - Neuroestimulador Medcir MGF II® utilizado para o estímulo elétrico no modo farádico.



Para executar um projeto paralelo, foi realizado coleta de uma amostra de sangue venoso (0,8 mL) com seringa de 1 mL, contendo EDTA, após a realização da coleta de dados M1.

Posteriormente, cumprindo a solicitação dos órgãos ambientais, com o paciente ainda mantido anestesiado foi realizado o manejo reprodutivo, utilizando a técnica cirúrgico de Parkland de salpingectomia parcial bilateral nas fêmeas e a técnica de dupla ligadura para a vasectomia dos machos. Para uma adequada analgesia durante o procedimento cirúrgico foi administrado tartarato de butorfanol (0,5 mg/kg IM) (Torbugesic, Zoetis®, Campinas-SP) e lidocaína para bloqueio da linha de incisão (escrotal nos machos e linha alba nas fêmeas) na dose de 3 mg/kg, por via subcutânea (Xylestesin, Cristália®, Itapira – SP).

Realizado o procedimento cirúrgico e interrompida a anestesia inalatória os sensores foram retirados com exceção do oxímetro. Neste momento avaliou-se parâmetros qualitativos de recuperação anestésica (apêndice B) de tempo para extubação, agitação, tosse, náusea, vômito e tempo até a tomada da posição esternal. Finalizada a avaliação, foi aplicado 25 mg/kg de dipirona (Febraz, Lema Injex®, Juatuba-MG), 0,2 mg/kg de meloxicam (Maxicam, Ouro

Fino<sup>®</sup>, Cravinhos-SP) e enrofloxacin 5 mg/kg (Zelotril, Agener União, São Paulo-SP), todos por via subcutânea. Abaixo apresenta-se um diagrama resumido com o delineamento experimental (figura 7).

Figura 7 - Diagrama do delineamento experimental da determinação da concentração alveolar mínima de isoflurano e sevoflurano em saguis-de-tufo preto.

| Indução e avaliação            | Intubação e paramentação | Estabilização do agente anestésico | M0<br>Coleta de dados (parâmetros)                                   | Estímulo elétrico     | M1<br>Coleta de dados (parâmetros)                                   | Recuperação e avaliação        |
|--------------------------------|--------------------------|------------------------------------|--|-----------------------|--|--------------------------------|
| Utilizando escala de avaliação |                          | 15 minutos                         | FC, FR, EtISO, EtSEV, EtCO <sub>2</sub> , SpO <sub>2</sub> , TR, PAS | Avaliação da resposta | FC, FR, EtISO, EtSEV, EtCO <sub>2</sub> , SpO <sub>2</sub> , TR, PAS | Utilizando escala de avaliação |

Fonte: Próprio autor

Após finalizar o procedimento, a família permaneceu em observação e controle de dor por três dias. Decorrido este tempo, era deslocada novamente até o fiel depositário e inseridos no viveiro.

O tempo desde o início da administração do anestésico até a extubação, o intervalo de tempo entre a descontinuação do agente e o tempo em que o animal recuperou a postura esternal, foram registrados para análise estatística.

A concentração alveolar mínima parcial foi calculada utilizando a técnica de *up-and-down* de Dixon, e cálculo de média dos cruzamentos conforme Monteiro (2016), apoiado pelos programas Microsoft Excel *Statistical Analysis System* para cada uma das análises. Posteriormente os resultados foram corrigidos para 1 atm (AGUIAR, 2002), obtendo o valor de CAM.

Os valores das variáveis fisiológicas nos tempos M0 e M1 foram pareados e submetidos ao teste t, apresentados em média  $\pm$  desvio padrão. A comparação entre os dois tempos, dentro de cada grupo, foi com teste t pareado. Para a comparação das variáveis fisiológicas entre os grupos ISO<sub>CAM</sub> e SEVO<sub>CAM</sub> utilizou-se do teste Anova com pós teste de Bonferroni. O teste de Qui-quadrado serviu para analisar as categóricas (escala de indução e recuperação anestésica). A correlação de Pearson foi utilizada para determinar associações entre as concentrações dos halogenados e os parâmetros de M0 e M1. Para estas análises estatísticas utilizou-se o programa Graphpad Prism 8. O intervalo de confiança de 95% foi utilizado para as variáveis fisiológicas.

#### 4. RESULTADOS

Para a execução do projeto foram necessários 24 Saguís-de-tudo preto, pertencentes a 7 famílias. Destes animais foram excluídos 2 por prenhez. Não ocorreram casos de hipoglicemia ou óbito durante o experimento.

O peso médio do grupo ISO<sub>CAM</sub>, contendo 9 animais, foi de 0,392 kg e desvio padrão (DP) de  $\pm 0,079$  kg. Este grupo era composto por 4 fêmeas e 5 machos. O grupo SEVO<sub>CAM</sub>, contendo 13 animais (5 fêmeas e 8 machos), apresentou peso médio de  $0,398 \text{ kg} \pm 0,103 \text{ kg}$ . Referente ao peso, os grupos não apresentaram diferença significativa.

Na avaliação pré-anestésica, todos os animais foram aptos na avaliação física e apresentaram os valores de hemograma dentro da normalidade (tabela 2).



Tabela 2 - Resultados médios (+ desvio padrão) do hemograma (eritrócitos, hemoglobina (g/dL-1), hematócrito, volume globular médio (VGM), concentração de hemoglobina globular média (CHGM), amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos (RDW), proteína plasmática total (PPT), leucócitos totais, bastonetes, neutrófilos segmentados, linfócitos, eosinófilos, basófilos e monócitos) pré-anestésico, na determinação da CAM de isoflurano e sevoflurano em Sagui-de-tufo preto.

|  | <b>Grupo Isoflurano</b> | <b>Grupo Sevoflurano</b> | <b>Referência (cativeiro)</b> |
|--|-------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| <b>Eritrócitos</b> ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ) | 6,53 $\pm$ 0,68         | 6,74 $\pm$ 0,81          | 6,7 $\pm$ 0,68                |
| <b>Hemoglobina</b> (g/dL)                        | 15,63 $\pm$ 1,28        | 15,52 $\pm$ 1,55         | 15,1 a 15,5                   |
| <b>Hematócrito</b> (%)                           | 50 $\pm$ 4              | 51 $\pm$ 4               | 45 a 48                       |
| <b>VGM</b> (fL)                                  | 77,07 $\pm$ 5,97        | 77,24 $\pm$ 4,26         | ***                           |
| <b>CHGM</b> (g/dL)                               | 31,21 $\pm$ 1,02        | 29,96 $\pm$ 1,02         | ***                           |
| <b>RDW</b> (%)                                   | 15,66 $\pm$ 0,66        | 15,77 $\pm$ 1,33         | ***                           |
| <b>PPT</b> (g/dL)                                | 7,53 $\pm$ 1,04         | 7,69 $\pm$ 0,80          | 7,00                          |
| <b>Plaquetas</b> ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )   | 328 $\pm$ 66            | 391 $\pm$ 76             | 390 a 490                     |
| <b>Leucócitos</b> ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )  | 8,2 $\pm$ 2,1           | 6,9 $\pm$ 2,1            | 7 a 12                        |
| <b>Bastonetes</b> (%)                            | 0 $\pm$ 0               | 0 $\pm$ 0                | ***                           |
| <b>Neutrófilos seg.</b> (%)                      | 53,29 $\pm$ 14,3        | 51,59 $\pm$ 23,3         | 37,4 $\pm$ 14,7               |
| <b>Linfócitos</b> (%)                            | 43,90 $\pm$ 16,3        | 44,9 $\pm$ 13,6          | 59,9 $\pm$ 14,7               |
| <b>Eosinófilos</b> (%)                           | 0,07 $\pm$ 0,2          | 0,28 $\pm$ 0,4           | 0,5 a 0,6                     |
| <b>Basófilos</b> (%)                             | 0,38 $\pm$ 0,8          | 0,7 $\pm$ 0,6            | 0,3 a 1,3                     |
| <b>Monócitos</b> (%)                             | 2,9 $\pm$ 1,7           | 2,49 $\pm$ 1,9           | 0,4 a 2,1                     |

Referências fonte: Verona e Pissinatti (2017)

\*\*\* Sem referência na literatura

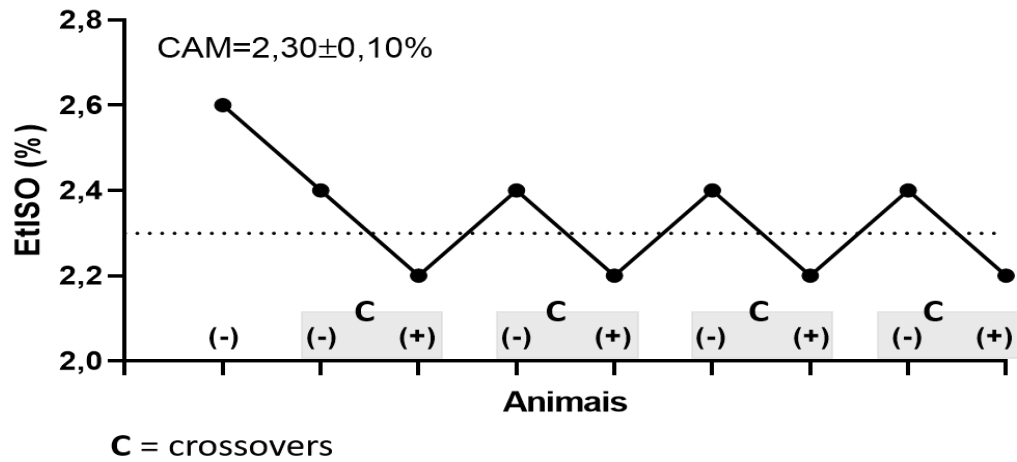
Resultados dos grupos fonte: o autor.

O tempo desde o início da administração dos agentes anestésicos até a descontinuação apresentou média (e DP) de 116 minutos ( $\pm$  47 minutos) (ou 6960 segundos) no grupo isoflurano e 112 minutos ( $\pm$  30 minutos) (ou 6720 segundos) no grupo SEVO, sem diferença estatística quando comparados.

#### 4.1 Concentração anestésica mínima

A concentração alveolar mínima de isoflurano em Sagui-de-tufo preto, avaliado pela média dos cruzamentos (*crossovers*) (MONTEIRO et al., 2016), apresentou resultado de 2,30  $\pm$  0,10 V% a 0,903 atm. Utilizando os cálculos de correção para o nível do mar (1 atm), conforme Aguiar (2002), o resultado do ISO<sub>CAM</sub> em Sagui-de-tufo preto é de 2,295  $\pm$  0,10 V%. Neste grupo, os eventos de *crossover* (resposta positiva seguida de negativa ou vice-versa) ocorreram 4 vezes, sem repetição de animais (figura 8).

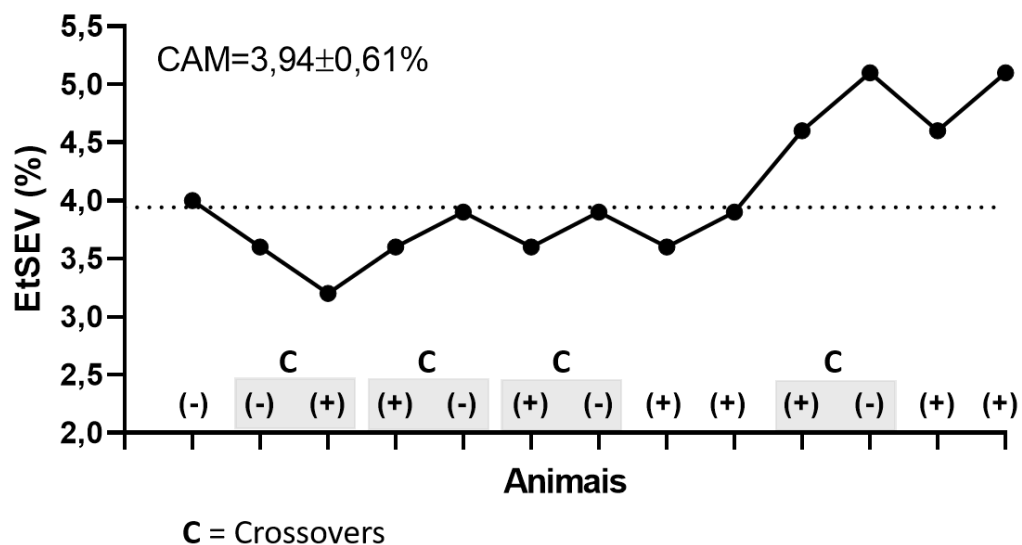
Figura 8 - Sequência de valores das concentrações expiradas de isoflurano, ajustado pelo método *up-and-down*, indicando os eventos de *crossover*. Linha pontilhada indicando a média.



Fonte: o autor.

No grupo de sevoflurano a concentração alveolar mínima foi alcançada após ocorrerem 4 *crossovers*, sem repetição de animais. Neste o  $SEVO_{CAM}$  foi de  $3,94 \% \pm 0,61 \%$  a  $0,903 \text{ atm}$  (figura 9). Aplicando o cálculo de correção para  $1 \text{ atm}$ ,  $SEVO_{CAM}$  apresentou valores de  $3,931 \pm 0,61 \%$ .

Figura 9 - Sequência de valores das concentrações expiradas de sevoflurano em Saguí-de-tufo preto, pelo método *up-and-down*, indicando os eventos de *crossover*. Linha pontilhada indicando a média. Avaliação a  $0,903 \text{ atm}$ .



Fonte: o autor.

## 4.2 Variáveis fisiológicas

Os resultados médios e desvio padrão das variáveis fisiológicas, aferidas antes e depois do estímulo nociceptivo, dos grupos ISO<sub>CAM</sub> e SEVO<sub>CAM</sub> são expressos na tabela 3.

Tabela 3 - Resultados médios e desvio padrão das variáveis fisiológicas de frequência cardíaca em batimentos por minuto (btm), frequência respiratória em movimentos por minuto (mpm), pressão arterial sistólica (PAS em mmHg), concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub> em mmHg), saturação periférica de oxigênio e temperatura retal em graus celsius, pré e pós - estímulo elétrico (M0 e M1), na determinação da CAM de sevoflurano e isoflurano em Saguí-de-tufo preto.

| Parâmetros                  |       | Isoflurano |        | Sevoflurano |       | Referência            |
|-----------------------------|-------|------------|--------|-------------|-------|-----------------------|
|                             |       | M0         | M1     | M0          | M1    |                       |
| FC<br>(bpm)                 | Média | 225,4      | 245,6A | 193,5       | 214,8 | 240 a 350*            |
|                             | DP    | 35,54      | 24,17  | 36,85       | 31,94 | -                     |
| FR<br>(rpm)                 | Média | 44,8       | 51,0A  | 47,1        | 52,7C | 20 a 50*              |
|                             | DP    | 4,44       | 4,58   | 7,37        | 8,15  | -                     |
| PAS<br>(mmHg)               | Média | 86,6       | 86,3   | 73,3        | 82,1  | 100-145**/90 - 145*** |
|                             | DP    | 33,26      | 17,68  | 18,60       | 10,54 | -                     |
| SPO <sub>2</sub><br>(%)     | Média | 97,3       | 95,6C  | 95,9        | 95,9  | 94 a 99***            |
|                             | DP    | 1,80       | 2,13   | 1,75        | 1,95  | -                     |
| EtCO <sub>2</sub><br>(mmHg) | Média | 34,1       | 34,7   | 29,2        | 30,8C | 35 a 45***            |
|                             | DP    | 10,88      | 12,34  | 2,35        | 2,74  | -                     |
| TR<br>(°C)                  | Média | 37,0       | 37,2   | 37,1        | 37,0  | 35,4 a 39,7*          |
|                             | DP    | 1,61       | 1,68   | 0,92        | 0,99  | -                     |

\* Referência de Verona e Pissinatti (2017) para *Calithrix* não anestesiado;  
 \*\* Referência de Mietsch e Einspanier (2015); Schnell e Wood (1993) para para *Calithrix* não anestesiado;  
 \*\*\* Sem referência específica para a espécie. Fonte: Haskins (2017) para pequenos animais anestesiados;  
 A - Indica diferença em relação ao momento BASAL após teste t pareado;  
 b - Indica diferença entre os grupos após teste Anova com pós teste de Bonferroni;  
 C- Indica correlação negativamente forte e significativa entre a concentração do agente e o parâmetro avaliado conforme a correlação de Pearson;

Fonte dos resultados dos grupos: o autor.

As frequências cardíaca e respiratória apresentaram aumento, com diferença significativa, após estímulo elétrico em ambos os grupos (comparação entre M0 e M1) ( $p < 0,05$ ). Porém não ocorreu diferença significativa destas variáveis entre os agentes isoflurano e sevoflurano ( $p > 0,05$ ).

A pressão arterial sistólica, aferida de forma não invasiva, não apresentou diferença significativa entre os tempos M0 e M1 em ambos os agentes anestésicos avaliados. Além disso, comparando os grupos, a PAS não apresentou diferença.

As variáveis EtCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> e TR não apresentaram alterações significativas ao longo do

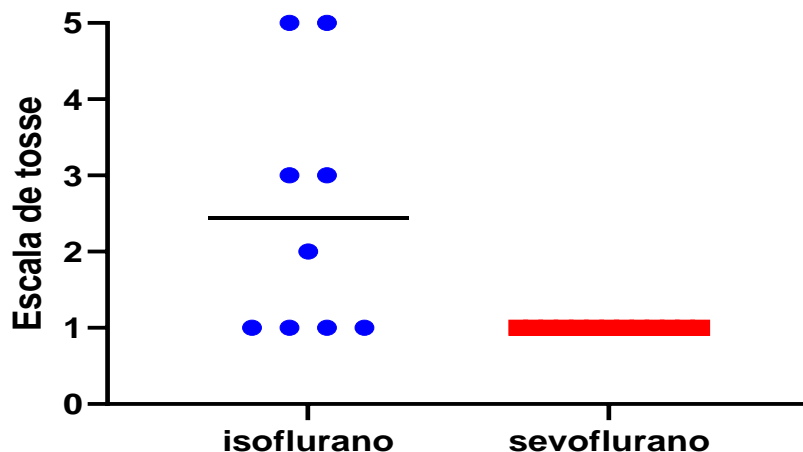
tempo nem entre os grupos dos agentes avaliados. Foi observado uma correlação negativamente forte e significativa entre a concentração do agente isoflurano e a variável fisiológica de SpO<sub>2</sub>, ou seja, quanto maior a concentração menor a saturação ( $r=-0,85$ ;  $p=0,003$ ). Esta correlação não foi identificada nos outros parâmetros deste agente. Já no grupo sevoflurano, esta correlação foi identificada entre a concentração do anestésico e os parâmetros de FR ( $r= -0,73$ ;  $p=0,004$ ) e EtCO<sub>2</sub> ( $r=-0,60$ ;  $p=0,02$ ).

### 4.3 Avaliação de indução

O tempo médio de indução do grupo isoflurano foi de 144 segundos ( $\pm 44$  segundos) utilizando o fluxo de O<sub>2</sub> de 5 L/min e concentração do agente em 5 V%. O tempo médio de indução do grupo sevoflurano foi de 203 segundos ( $\pm 90$  segundos) utilizando 5 L/min de O<sub>2</sub> com concentração de sevoflurano de 7 V%. Devido às diferenças de concentrações este item não foi comparado.

Na avaliação de tosse durante a indução, conforme a escala, isoflurano causou tosse classificado como moderado (entre um e dois eventos de tosse). O agente sevoflurano não causou tosse na indução de Saguí-de-tufo preto (figura 10). Este resultado apresentou diferença significativa entre os agentes ( $p= 0,004$ ).

Figura 10 - Escala desenvolvida para avaliação de tosse onde “1” não apresentou, “2” apresentou um evento, “3” apresentou entre dois e três eventos e “4” para quatro ou mais eventos de tosse.



Fonte: o autor.

Do momento em que o Saguí-de-tufo preto foi fechado na caixa de indução e iniciado o gás anestésico até o momento do decúbito lateral, ambos os grupos não apresentaram salivação, mímica de vômito ou vômito, ou seja, ao longo do tempo tiveram comportamento semelhante

nestes critérios, sem diferença entre os grupos ( $p>0,05$ ). A agitação foi classificada como leve em ambos os agentes anestésicos, sem diferença significativa quando comparados entre si ( $p=0,077$ ). Foi observado pelo avaliador que todos os animais do grupo isoflurano lacrimejaram durante a indução na caixa.

#### **4.4 Avaliação da intubação**

A intubação ocorreu em posição dorsal com número mediano de tentativas de 2 no grupo isoflurano e 1,4 no grupo sevoflurano, sem diferença significativa na comparação entre os grupos. Não foi relatada nenhuma outra intercorrência durante a intubação dos 24 animais. Todos os animais foram intubados.

#### **4.5 Avaliação da recuperação**

Após a interrupção dos agentes anestésicos (e influenciados pelos fármacos tartarato de butorfanol, meloxicam e dipirona), os grupos ISO<sub>CAM</sub> e SEVO<sub>CAM</sub> apresentaram os tempos, até ocorrer a extubação voluntária, de 573 segundos ( $\pm 311$  segundos) e 581 segundos ( $\pm 447$  segundos) respectivamente. Com uma recuperação de tempo médio de 1006 segundos ( $\pm 480$  segundos) no grupo com isoflurano e de 900 segundos ( $\pm 502$  segundos) no grupo que recebeu sevoflurano, até a posição esternal. Nenhuma das avaliações deste parágrafo apresentaram diferença significativa comparando os dois grupos ( $p>0,005$ ).

Os 22 animais não apresentaram agitação, mímica de vômito ou vômito no retorno anestésico. Também foi verificado que ambos os grupos apresentaram em média de dois a três eventos de tosse, sem diferença na comparação de grupos, logo após a extubação.

### **5. DISCUSSÃO**

O sagui-de-tufo preto foi escolhido para a execução deste projeto devido a sua importância como modelo experimental (ELLENBROEK; YOUN, 2016; KING et al., 1988). Além disso é uma espécie comercializada e apresenta diversos problemas de descontrolado populacional (em vida livre), sendo identificado em diversas áreas do território nacional, fora da região do serrado (TRAAD et al., 2012). Os agentes voláteis isoflurano e sevoflurano foram definidos pela segurança, além de serem os principais halogenados utilizados no mundo (OLIVEIRA; SANTOS, 2019).

Os grupos foram selecionados de forma aleatória para não favorecer animais ou halogenados. O peso médio do grupo isoflurano foi de 0,392 kg  $\pm$  0,0796 kg contra 0,3987 kg

$\pm 0,1034$  kg do grupo sevoflurano, não apresentaram diferença significativa entre eles. Avaliando o sexo dos animais em cada grupo (composto por 4 fêmeas e 5 machos no grupo isoflurano; e 5 fêmeas e 8 machos o grupo sevoflurano), apresentaram disparidade, porém, conforme Fantoni et al. (2015), a CAM não sofre interferências importantes em decorrência do sexo. Na tentativa de evitar envolvimento genético, que interferiria na CAM da população, foram utilizadas 7 famílias.

Conforme Eger (2001) e Cleve et al. (2015), a idade é um fator influenciador na determinação da concentração alveolar mínima, reduzindo a concentração conforme o aumento da idade. Para evitar esta interferência no estudo, além da escolha aleatória dos membros de cada grupo, e por não possuírem registros de nascimento, não foram utilizados animais menores que 0,200 kg, normalmente caracterizados por serem jovens.

Conforme observado na tabela 2, os resultados de hemograma e leucograma apresentaram-se dentro dos valores normais para a espécie, descrito por Verona e Pissinatti (2017), em vida cativa. Na avaliação física não foram identificadas alterações que poderiam sugerir doenças e, conseqüentemente, distúrbio eletrolíticos ou alterações da temperatura corporal. Anemia, hipertermia, hipotermia, hiponatremia (QUASHA; EGER II; TINKER, 1980; STEFFEY; MAMA; BROSNAN, 2017) e hipovolemia (MATTSON et al., 2006) são fatores que influenciam na determinação da CAM. Chan et al. (1996) também descreveram que a gestação diminui em torno de 30% a CAM de primatas humanos, sendo assim, dois animais do grupo isoflurano foram excluídos.

A concentração alveolar mínima de isoflurano e sevoflurano em Sagui-de tufo preto, utilizando o estímulo elétrico com agulhas hipodérmicas, foi determinada em  $2,30 \pm 0,10$  V% e  $3,94 \pm 0,61$  V%, respectivamente, a 0,903 atm. Conforme padronização, a CAM deve ser definida ao nível do mar (1 atm), para não apresentar resultados sobrestimados (QUASHA; EGER II; TINKER, 1980). Aplicando os cálculos de correção (AGUIAR, 2002), os resultados obtidos de  $ISO_{CAM}$  e  $SEVO_{CAM}$  são de  $2,295 \pm 0,10$  V% e  $3,931 \pm 0,61$  V%, respectivamente, a 1 atmosfera.

Analisando outros trabalhos com determinação de CAM em primatas (Novo e Velho Mundo), verificou-se resultados menores da CAM com os agentes isoflurano (entre e 1,28 e 1,58 V%) (MAMA et al., 2000; TINKER; WSHARBROUGH; MICHENFELDER, 1977) e sevoflurano (entre 1,84 e 2,16 V%) (CHINNADURAI; WILLIAMS, 2016; SOMA et al., 1995). A exceção entre os primata, aproximando-se dos valores verificados em saguis-de-tufo preto, foram os *Lemur catta* que apresentaram uma CAM de isoflurano e sevoflurano de  $1,96 \pm 0,09$  V% e  $3,48 \pm 0,55$  V% (CHINNADURAI; BALKO; WILLIAMS, 2017; CHINNADURAI;

WILLIAMS, 2016), respectivamente. Estes resultados discrepantes podem ser explicados pela diferença entre as naturezas dos estímulos, um de origem mecânica e outro de origem elétrica, e pelo método empregado, porém em primatas humanos e cães não foram encontradas diferenças das concentrações obtidas com o delineamento *bracketing*, ou *up-and-down* (SONNER, 2002; STEFFEY; HOWLAND, 1977). Porém é improvável que apenas o estímulo e a técnica sejam os fatores determinantes da alta concentração, visto que em ambos halogenados a CAM foi elevada. Outros fatores que podem estar associados, mas não comprovado por falta de estudos, é referente ao peso dos saguis ( $\pm 0,300$  kg) em comparação ao peso dos primatas utilizados em outras determinações ( $\pm 2$  kg) e seu elevado metabolismo (NIEVERGELT; MARTIN, 1998). Os valores encontrados nas CAM em Sagu-de-tudo preto para sevoflurano e isoflurano justificam investigações adicionais, tanto em relação a outros anestésicos quanto em comparação com outros *callithrix*.

Há vários métodos de aplicação de estímulo nociceptivo. Em primatas não humanos comumente é utilizado a técnica de pinçamento de cauda seguida do estímulo elétrico. Não foi identificado trabalhos que validam qual o estímulo é considerado supramáximo em primatas não humanos, porém, em outras espécies o estímulo elétrico se sobressai sobre outros estímulos, sendo considerado supramáximo em jaccus (LUNARDELI et al., 2019), felinos domésticos (IDE et al., 1998), caninos domésticos e coelhos (VALVERDE et al., 2003). Neste estudo foi optado pelo método do estímulo elétrico com agulha hipodérmica na região subcutânea da tíbia por apresentar grande estímulo nociceptivo, menor dano ao tecido e facilidade de padronização, itens fundamentais descritos por Quasha, Eger II e Tinker (1980).

No estudo, os valores de CAM foram obtidos em cada grupo pela média de quatro *crossovers*. Este número de *crossovers* foi considerado adequado para a estimativa de CAM, pois é relatado que quatro cruzamentos apresentam resultados equivalentes quando comparados com mais cruzamentos (PAUL; FISHER, 2001). No entanto, os mesmos autores alertaram que a análise de dados quantais usando o método *up-and-down* com seis cruzamentos diminuiriam a probabilidade de erros. A estatística utilizada nesta pesquisa para determinar a CAM de isoflurano e sevoflurano em Sagu-de-tudo preto diferiu da técnica original da CAM usando o método *up-and-down* descrita por Dixon (1965). No primeiro trabalho, os indivíduos que apresentaram respostas positivas seguidas de negativas (ou vice-versa) a um estímulo nociceptivo foi usando uma técnica de curva de regressão logística para estimar a CAM, como a dose efetiva mediana ( $DE_{50}$ ). Neste trabalho, os valores da concentração alveolar mínima de isoflurano e sevoflurano foram calculados por média matemática, conforme descrito em estudo anterior (AGUADO; BENITO; SEGURA, 2011; MONTEIRO et al., 2016), simplificando e

produzindo valores idênticos aos calculados pela técnica de curva de regressão logística (VALVERDE et al., 2003).

Foi considerado estímulo positivo quando o animal apresentou movimento de cabeça, movimento de membros (com exceção ao membro estimulado), movimento de cauda ou vocalização, e resposta positiva quando um destes eventos ocorreu (CHINNADURAI; BALKO; WILLIAMS, 2017), tudo verificado por um mesmo avaliador. Diferentemente dos trabalhos iniciais de CAM em primatas, não foram considerados apenas movimentos grosseiros (STEFFEY et al., 1974; TINKER; WSHARBROUGH; MICHENFELDER, 1977). Isto foi bem determinado e padronizado neste estudo pois a falta desta padronização é uma das principais causas de variabilidade no valor da CAM (REED; DOHERTY, 2018b, 2018a).

Os parâmetros fisiológicos FR, TR e SpO<sub>2</sub> aferidos nos saguis pré e pós-estímulo, estão dentro dos valores de referência para a espécie (VERONA; PISSINATTI, 2017). Frequência cardíaca apresentou menor valor (em ambos os tempos) quando comparado com animais despertos e em acordo com trabalhos utilizando saguis anestesiados (GIANNICO et al., 2013; SILVA; SILVA; TERRA, 2017). Após o estímulo elétrico (M1), em ambos os grupos, ocorreu aumento significativo dos parâmetros de FC e FR. Somente com a CAM<sub>AUTONOMICA</sub>, concentração suficiente para reduzir a liberação de catecolaminas, é possível verificar em que concentração é inibido o tônus simpático (LOVE et al., 2011; ROIZEN et al., 1981). As correlações identificadas apenas entre a redução da SpO<sub>2</sub> com o aumento da concentração de isoflurano e não vista com sevoflurano; e apenas da FR com o agente sevoflurano não ocorrendo com isoflurano se justificam estatisticamente devido ao baixo número de animais utilizados para determinar as CAM's. Haskins (2017) descreve que com o aumento da concentração dos agentes anestésicos inalatórios ocorrerá redução da contratilidade cardíaca, vasodilatação, bradipneia ou até apneia, conseqüentemente, também uma redução da SpO<sub>2</sub>. Inicialmente pode ocorrer um aumento da FC (de forma compensatória), porem na prática clínica não se verifica usualmente incremento da FC durante manutenção da anestesia, apenas redução dose dependente (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2015).

O colchão térmico e a sala climatizada durante o procedimento foram fundamentais para a manutenção da temperatura corpórea dos animais envolvidos, mantendo-os em normotermia, conforme os valores apresentados também por Steffey (1994) em *Macaca mulata*, apesar da grande área de superfície corporal em relação ao peso. Hipotermia retarda a recuperação anestésica, propicia o desenvolvimento de acidose metabólica, reduz a CAM em até 50% (trabalho realizado em cães) e causa óbito (EGER; SAIDMAN; BRANDSLATER, 1965; HASKINS, 2017; OLIVEIRA; SANTOS, 2019).



O acesso vascular arterial não foi possível devido ao tamanho do paciente. Sendo assim a pesquisa optou-se pela monitoração da pressão arterial de forma não invasiva. Assim como Bakker (2018), foi utilizado manguito número 1 (2,2 cm X 11 cm), acoplado de forma proximal no braço (ocludindo a artéria braquial), e a utilização de doppler ultrassônico, por apresentar maior acurácia quando comparado com o oscilométrico em outras espécies (ANJOS et al., 2014; PEREIRA-NETO et al., 2014; ULIAN et al., 2016). O manguito deve possuir entre 30 e 40 % da circunferência total da área aferida, ou apresentará valores superestimados (manguitos pequenos) ou subestimados (manguitos maiores) (VALTONEN; ERIKSSON, 1970). A base da cauda, local utilizado em alguns primatas (ANSEL; NOUR; BENAVENTE-PEREZ, 2016), apresentava menor circunferência. Mietsch e Einspanier (2015) também verificaram que a cauda apresentou maior variação entre as aferições (7%) quando comparado com a coxa (2,1%), pelo método oscilométrico, em *Callithrix jacchus*. Neste mesmo estudo, não foi avaliado o braço.

Em ambos os grupos, a pressão arterial sistólica apresentou valores um pouco abaixo do recomendado para a maioria dos mamíferos anestesiados, incluindo primatas humanos (HASKINS, 2017). Estes valores também foram observados em alguns indivíduos na determinação da CAM em macaco-prego (PRADO, 2004), onde apresentaram valores sistólicos abaixo de 90 mmHg mas mantiveram pressão arterial média acima de 60 mmHg. Na pesquisa de Wouters et al. (1990), utilizando halotano em ratos, foi verificado que pressão arterial acima de 50 mmHg não é capaz de influenciar na determinação da concentração alveolar mínima de agentes halogenados. Sugere-se estudos comparando os métodos oscilométrico, doppler ultrassônico e pressão invasiva em saguis, bem como o local de aferição.

Nesta pesquisa optou-se pela ventilação espontânea, assim como Chinnadural e Williams (2016), e Chinnadurai et al. (2017) em *Lemure catta*, monitorando com a capnometria e capnografia. O EtCO<sub>2</sub> é indicado como um marcador substituto da PaCO<sub>2</sub>. A EtCO<sub>2</sub> geralmente é 3 a 6 mmHg mais baixa que a PaCO<sub>2</sub> em cães, devido a dinâmica do ar em fluir para dentro e para fora, e da presença do espaço morto fisiológico (HASKINS, 2017). Em primatas humanos a correlação entre EtCO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub> é alta, principalmente se o paciente estiver com valores abaixo de 30 mmHg (CERECEDA-SÁNCHEZ; MOLINA-MULA, 2017). Neste estudo a EtCO<sub>2</sub> não apresentou variações ao longo do tempo nos grupos com isoflurano (34,4 mmHg) e sevoflurano (30,3 mmHg). E comparando os grupos, não apresentaram diferença significativa. Estes resultados estão levemente baixo da referência, mas sem causar prejuízo ao experimento, uma vez que em mamíferos somente valores extremos de PaCO<sub>2</sub> (abaixo de 21 mmHg e superior a 95 mmHg) resultam em alteração da CAM (QUASHA; EGER II; TINKER, 1980).

A avaliação da indução anestésica na caixa transparente ocorreu utilizando uma escala desenvolvida. A caixa apresentou segurança a equipe e possibilitou uma avaliação adequada do paciente sem a utilização de contenção física (VILANI, 2017). A agitação leve provocada pelos dois agentes não apresentou diferença significativa quando comparados entre si ( $p=0,07$ ), porém o isoflurano apresentou mais tosse e irritação ocular. Steffey et al. (2017) explica que esta propriedade irritante é vista quando os pacientes são expostos a altas concentrações; e sugere que a prevenção da irritação das vias respiratórias é importante para evitar tosse, laringospasmo (principalmente em primatas) e até apneia, causando dessaturação da oxihemoglobina. Diferente do odor desagradável e da capacidade do isoflurano em irritar as vias aéreas (OLIVEIRA; SANTOS, 2019; STEFFEY; HOWLAND, 1977), não foram identificados outros relatos de irritação da mucosa ocular em pacientes submetidos a indução na caixa.

Para a intubação do paciente foi utilizado suporte rígido que mantinha o paciente em dorsal em um ângulo de 45°. Para intubação endotraqueal foi utilizado cateter entre 14-18G, adaptado conforme o trabalho de Thomas et al. (2012). Este tubo mostrou-se eficiente, mas devido ao diâmetro do lúmen, a sonda de captação dos gases expirados (*side stream*) foi acoplada proximal ao paciente e não intraluminal. Todos os pacientes foram intubados e o número de tentativas foi baixo (média de 2 tentativas para o grupo isoflurano e 1,4 tentativas para o grupo sevoflurano), apresentando os mesmos resultados que Thomas e equipe. A utilização de laringoscópio com lâmina de Miller e fio guia no tubo endotraqueal auxiliaram neste resultado. Publicação com adaptação de tubo endotraqueal para primatas também foi produzida por Morris et al. (1997), mas utilizando modelos maiores de primatas.

Os tempos de extubação e recuperação até a posição esternal não apresentaram diferença significativa, quando comparados os grupos ISO<sub>CAM</sub> e SEVO<sub>CAM</sub>. Em outras espécies é comum o sevoflurano apresentar tempo de extubação e recuperação menor, devido ao menor coeficiente de partição sangue-gás (CHINNADURAI; WILLIAMS, 2016; STEFFEY; MAMA; BROSNAN, 2017). Esta diferença pode ser justificada pelo acelerado metabolismo (espécie-específica) (NIEVERGELT; MARTIN, 1998) ou devido ao baixo número de animais utilizados no estudo. Os tempos contribuíram de forma favorável para minimizar a possibilidade de hipotermia pós-operatória.

Ainda na recuperação anestésica, os grupos ISO<sub>CAM</sub> e SEVO<sub>CAM</sub> apresentaram tosse de forma moderada (dois a três eventos de tosse), provavelmente estimulados pelo tubo endotraqueal. Para se evitar este tipo de estímulo provocado pelo tubo endotraqueal, Futema e Campos (2017) sugerem a utilização de lidocaína spray para dessensibilizar a mucosa da laringe. Estes mesmos autores chama a atenção para as concentrações de 10% (apresentação

comercial), que podem intoxicar animais menores que 1 kg. Não foram presenciados animais agitados em ambos os grupos de halogenados. Além do ambiente tranquilo, o butorfanol aplicado para a analgesia do controle reprodutivo foi essencial. Butorfanol é um opioide de ação mista (agonista de receptor  $k$  e antagonista fraco em receptor  $\mu$ ) eficaz em dores moderadas e possui uma ação tranquilizante (GÓRNIAK, 2015). Górnjak também descreve que o butorfanol é um excelente antitussígeno e podem ter subestimados os valores reais de tosse na recuperação anestésica.

As principais dificuldades encontradas neste estudo foram em obter acesso arterial para coleta de amostras de sangue (e realizar análise de hemogasometria arterial) e monitorar a pressão arterial de forma invasiva.

## 6. CONCLUSÕES

Com base na metodologia e análises propostas no presente estudo conclui-se que as CAM's do isoflurano e sevoflurano em Saguís-de-tufo preto (*Callithrix penicillata*), determinadas através de estímulo elétrico com agulhas hipodérmicas e ventilação espontânea foram de 2,29 V% e de 3,93 V% respectivamente. A extrapolação de doses entre primatas pode levar a erros de dosagem anestésica.

Os parâmetros fisiológicos foram semelhantes entre os grupos, entretanto devido ao número de animais utilizado nesta metodologia, sugere-se outro estudo para avaliação das correlações utilizando maior número de animais.

Na avaliação de indução e recuperação, ambos os grupos apresentaram poucos efeitos adversos e foram semelhantes quando comparados. Porém o isoflurano causou irritação das vias aéreas e mucosas oculares, provocando mais tosse e lacrimejamento.

## REFERÊNCIAS

- AGUADO, D.; BENITO, J.; SEGURA, I. A. G. DE. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs using a constant rate of infusion of lidocaine–ketamine in combination with either morphine or fentanyl. **The Veterinary Journal**, v. 189, n. 1, p. 63–66, jul. 2011.
- AGUIAR, A. J. DE A. Física e anestesia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. (Eds.). . **Anestesia em cães e gatos**. 1º ed. São Paulo: Editora ROCA, 2002. p. 9–25.
- ANJOS, T. M. et al. Avaliação e comparação entre métodos de mensuração de pressão arterial sistólica em gatos hígidos anestesiados. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, n. 4, p. 1051–1059, ago. 2014.
- ANSEL, T. V.; NOUR, A. K.; BENAVENTE-PEREZ, A. The effect of anesthesia on blood pressure measured noninvasively by using the tail-cuff method in marmosets (*Callithrix jacchus*). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 55, n. 5, p. 594–600, 2016.
- ANTOIGNINI, J. F.; CARSTENS, E.; ATHERLEY, R. Does the immobilizing effect of thiopental in brain exceed that of halothane? **Anesthesiology**, v. 96, n. 4, p. 980–986, 2002.
- ANTOIGNINI, J. F.; SCHWARTZ, K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. **Anesthesiology**, v. 79, p. 1244–1249, 1993.
- ARANAKE, A.; MASHOUR, G. A.; AVIDAN, M. S. Minimum alveolar concentration: Ongoing relevance and clinical utility. **Anaesthesia**, v. 68, n. 5, p. 512–522, 2013.
- BAKKER, J. et al. Effects of buprenorphine, butorphanol or tramadol premedication on anaesthetic induction with alfaxalone in common marmosets (*Callithrix jacchus*). **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, n. 3, p. 309–319, 2018.
- BARAKA, A. et al. Rebreathing in a double T-piece system. **Brit J Anaesth**, v. 41, p. 47–53, 1969.
- BARLETTA, M.; QUANDT, J.; HOFMEISTER, E. Determination of minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs and cats using the up-and-down method. A preliminary study. **Research in Veterinary Science**, v. 106, p. 81–83, 2016.
- BERNARD, C. **Introduction à l'étude de la médecine expérimentale par m. Claude Bernard**. Baillière. 1. ed. Paris - França: Libraires de l'Académie Impériale de Médecine, 1865.
- BORGES, M.; ANTOIGNINI, J. F. Does the brain influence somatic responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia? **Anesthesiology**, v. 81, p. 1511–1515, 1994.

BRIONI, J. D. et al. A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics. **Journal of Anesthesia**, v. 31, n. 5, p. 764–778, 2017.

CALIFORNIA, U. OF. **Giant of Anesthesia – Ted Eger – Has Passed Away**. Disponível em: <<https://anesthesia.ucsf.edu/news/giant-anesthesia—ted-eger—has-passed-away>>. Acesso em: 26 jan. 2021.

CARPENTER, R. E.; BRUNSON, D. B. Animais de Zoológico e Exóticos. In: TRANQUILLI, W.J., THURMON, J.C., GRIMM, K. A. (Ed.). **Lumb & Jones Anestesia e Analgesia Veterinária**. 4 ed. ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 832–871.

CERECEDA-SÁNCHEZ, F. J.; MOLINA-MULA, J. Capnography as a tool to detect metabolic changes in patients cared for in the emergency setting. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 25, 2017.

CHAN, M. T. V.; PHOEBE MAINLAND; GIN, T. Minimum Alveolar Concentration of Halothane and Enflurane Are Decreased in Early Pregnancy. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 85, n. 4, p. 782–786, 1996.

CHINNADURAI, S. K.; BALKO, J. A.; WILLIAMS, C. V. Minimum Alveolar Concentration and Cardiopulmonary Effects of Isoflurane in Ring-tailed Lemurs (*Lemur catta*). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 56, n. 4, p. 452–456, 1 jul. 2017.

CHINNADURAI, S. K.; WILLIAMS, C. The minimum alveolar concentration of sevoflurane in ring-tailed lemurs (*Lemur catta*) and aye-ayes (*Daubentonia madagascariensis*). **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 1, p. 76–80, 2016.

CLEVE, W. C. VAN; NAIR, B. G.; ROOKE, G. A. Associations Between Age and Dosing of Volatile Anesthetics in 2 Academic Hospitals. **Anesthesia and Analgesia**, v. 121, n. 3, p. 645–651, 2015.

COELHO, K. et al. Minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs administered two morphine doses. **Ciência Rural**, v. 47, n. 11, p. 9–12, 2017.

CONCANNON, K. T.; DODAM, J. R.; HELLYER, P. W. Influence of a mu- and kappa-opioid agonist on isoflurane minimal anesthetic concentration in chickens. **American Journal of Veterinary Research**, v. 56, n. 6, p. 806–811, 1995.

COSTA, Á. **Pinçamento digital e estímulo elétrico na determinação da concentração anestésica mínima (CAM) de isoflurano em galinhas (*Gallus gallus*) pré-medicados ou não com meloxicam**. Lages, Santa Catarina: Universidade do Estado de Santa Catarina, 2009.

DIXON, W. J. The Up-and-Down Method for Small Samples. **Journal of the American Statistical Association**, v. 60, n. 312, p. 967, 1965.

- DOHERTY, T. et al. Effect of intravenous lidocaine and ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in goats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 2, p. 125–131, 2007.
- DUTTON, R. C. et al. Do N-methyl-D-aspartate receptors mediate the capacity of inhaled anesthetics to suppress the temporal summation that contributes to minimum alveolar concentration? **Anesthesia and Analgesia**, v. 102, n. 5, p. 1412–1418, 2006.
- EBNER, L. S. et al. Effect of dexmedetomidine, morphine-lidocaine-ketamine, and dexmedetomidine-morphine-lidocaine-ketamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 74, n. 7, p. 963–970, 2013.
- EGER, EDMOND I.; SAIDMAN, LAWRENCE J.; BRANDSTATER, B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 26, n. 6, p. 756–763, 1965.
- EGER, E. et al. Minimum alveolar concentration of I-653 and isoflurane in pigs: definition of a supramaximal stimulus. **Anesthesia and Analgesia**, v. 67, n. 12, p. 1174–1178, 1988.
- EGER, E. I. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. **Anesthesia and Analgesia**, v. 93, n. 4, p. 947–953, 2001.
- EGER, E. I.; SAIDMAN, L. J.; BRANDSLATER, B. Temperature dependence of halothane and cyclopropano anesthesia in dogs: correlation with some theories of anesthetic action. **Anesthesiology**, v. 25, p. 764–770, 1965.
- ELLENBROEK, B.; YOUN, J. Rodent models in neuroscience research: Is it a rat race? **DMM Disease Models and Mechanisms**, v. 9, n. 10, p. 1079–1087, 2016.
- FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos Inalatórios. In: SPINOSA, H. DESOUSA; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Eds.). **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogans, 2015. p. 118–128.
- FUTEMA, F.; CAMPOS, M. A. R. DE. Anestesia locorregional. In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. (Eds.). **Tratado de Animais Selvagens: medicina veterinária**. 2<sup>a</sup> ed ed. São Paulo: Roca, 2017. p. 1864–1883.
- GIANNICO, A. T. et al. Valores eletrocardiográficos em saguis-de-tufo-preto (*Callithrix penicillata*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 7, p. 937–941, 2013.
- GIANOTTI, G. et al. Influence of prior determination of baseline minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane on the effect of ketamine on MAC in dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 78, n. 3, p. 207–213, 2014.
- GÓRNIK, S. L. Hipnoanalgésicos e neuroleptoanalgesia. In: SPINOSA, H. DE S.;

GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Eds.). . **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 5<sup>o</sup> ed. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 171–179.

GUIMARÃES, M. A. DE B. V. Reprodução de primatas não-humanos. **Rev Bras Reprod Anim**, v. 31, n. Xvii, p. 339–343, 2007.

HASKINS, S. C. Monitoramento do Paciente Anestesiado. In: GRIMM, K. A. et al. (Eds.). . **Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. 5<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p. 81–108.

HORNE, W. A. Primate anesthesia. **The veterinary clinics of North America. Exotic animal practice**, v. 4, n. 1, p. 239–266, 2001.

IDE, T. et al. Minimum alveolar anesthetic concentrations for airway occlusion in cats: A new concept of minimum alveolar anesthetic concentration-airway occlusion response. **Anesthesia and Analgesia**, v. 86, n. 1, p. 191–197, 1998.

INOMATA, S. et al. End-tidal sevoflurane concentration for tracheal extubation (MAC(EX)) in adults: Comparison with isoflurane. **British Journal of Anaesthesia**, v. 82, n. 6, p. 852–856, 1999.

KATOH, T. et al. The Effect of Fentanyl on Sevoflurane Requirements for Somatic and Sympathetic Responses to Surgical Incision. **Anesthesiology**, v. 90, n. 2, p. 398–405, 1 fev. 1999.

KATOH, T.; IKEDA, K. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. **Anesthesia and Analgesia**, v. 66, p. 301–303, 1987.

KING, F. A. et al. Primates. **Science**, v. 240, n. 4858, p. 1475–1482, 1988.

KLEINE, S. A. et al. The effect of midazolam on the recovery quality, recovery time and the minimum alveolar concentration for extubation in the isoflurane-anesthetized pig. **Laboratory Animals**, v. 49, n. 2, p. 111–116, 2015.

LAROUCHE, C. B. et al. Effects of midazolam and nitrous oxide on the minimum anesthetic concentration of isoflurane in the ball python (*Python regius*). **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 46, n. 6, p. 807–814, 2019.

LEVACOV, D.; JERUSALINSKY, L.; FIALHO, M. DE S. **Levantamento dos primatas recebidos em Centros de Triagem e sua relação com o tráfico de animais silvestres no Brasil**. Anais do XII Congresso Brasileiro de Primatologia. **Anais...**2011

LIEB, N. P.; FRANKS, W. R. Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? **Nature**, v. 310, n. 5978, p. 599–601, 1984.

LOVE, L. et al. The effect of ketamine on the MACBAR of sevoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 4, p. 292–300, 2011.



LUNARDELI, B. et al. Influence of social stress on value of minimal anesthetic concentration of isoflurane in guan (*Penelope obscura*) captured in wildlife. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 39, n. 8, p. 655–662, 2019.

MACEDO, T. DE M.; CARREGARO, A. B. Uso de dexmedetomidina, cetamina e midazolam como protocolo anestésico reversível para realização de orquiectomia em Macaco-prego (*Cebus apella*): Relato de caso. **Pubvet**, v. 13, n. 8, p. 1–3, 2019.

MALUKIEWICZ, J. A Review of Experimental, Natural, and Anthropogenic Hybridization in *Callithrix* Marmosets. **International Journal of Primatology**, v. 40, n. 1, p. 72–98, 2019.

MAMA, K. et al. Effect of fentanyl on minimum alveolar concentration of isoflurane in Rhesus monkeys. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 27, n. 1, p. 58, jan. 2000.

MARCH, P. A.; MUIR, W. W. Minimum alveolar concentration measures of central nervous system activation in cats anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 12, p. 1528–1533, 2003.

MATTSON, S. F. et al. The effect of hypovolemia due to hemorrhage on the minimum alveolar concentration of isoflurane in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 5, p. 296–301, 2006.

MERKEL, GILES; EGER, E. I. A comparative study of halothane and halopropane anesthesia: Including method for determining equipotency. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 24, n. 3, p. 346–357, 1963.

MEYER, H. H. Theorie der Alkoholnarkose. **Arch Exp Pathol Pharmacol**, v. 42, p. 109–118, 1899.

MIETSCH, M.; EINSPANIER, A. Non-invasive blood pressure measurement: Values, problems and applicability in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). **Laboratory Animals**, v. 49, n. 3, p. 241–250, 2015.

MOESER, A. J.; BLIKSLAGER, A. T.; SWANSON, C. Determination of minimum alveolar concentration of sevoflurane in juvenile swine. **Research in Veterinary Science**, v. 84, n. 2, p. 283–285, 2008.

MÔNICA INGEBOG ZUEGE CALADO. **Efeitos da administração do butorfanol na concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano em macacos-prego (*Cebus apella*)**. Niterói, Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense, 2004.

MONTEIRO, E. R. et al. Effects of acepromazine-morphine and acepromazine-methadone premedication on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 1, p. 27–34, jan. 2016.

MORRIS, T. H. et al. An illustrated guide to endotracheal intubation in small non-human primates. **Laboratory Animals**, v. 31, n. 2, p. 157–162, 1997.

MURAHATA, Y. et al. The effect of remifentanil on the minimum alveolar concentration (MAC) and MAC derivatives of sevoflurane in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 80, n. 7, p. 1083–1093, 2018.

NIEVERGELT, C. M.; MARTIN, R. D. Energy Intake During Reproduction in Captive Common Marmosets (*Callithrix jacchus*). **Physiology & Behavior**, v. 65, n. 4–5, p. 849–854, out. 1998.

NORDMANN, G. R. et al. Emergence and recovery in children after desflurane and isoflurane anaesthesia: Effect of anaesthetic duration. **British Journal of Anaesthesia**, v. 96, n. 6, p. 779–785, 2006.

OLIVEIRA, M. G. C. et al. Determinação da concentração alveolar mínima do isofluorano em catetos (*Tayassu tajacu*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 6, p. 576–581, 2014.

OLIVEIRA, V. N. L. DE S.; SANTOS, P. S. P. DOS. Anestesia geral volátil ou inalatória. In: MASSONE, F. (Ed.). **Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. p. 47.

OTSUKI, D. A. et al. Minimum alveolar concentrations and hemodynamic effects of two different preparations of sevoflurane in pigs. **Clinics**, v. 65, n. 5, p. 531–537, 2010.

OVERTON, C. E. **Studien u'ber die Narkose, Zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie**. Jena, Germany: Gustav Fischer, 1901.

PASHKOV, V. N.; WESTPHALEN, R. I.; HEMMINGS, H. C. General anesthetics do not affect release of the neuropeptide cholecystokinin from isolated rat cortical nerve terminals. **Anesthesiology**, v. 97, n. 6, p. 1500–1506, 2002.

PATEL, S. S.; GOA, K. L. Sevoflurane. **Drugs**, v. 51, n. 4, p. 658–700, abr. 1996.

PAUL, M.; FISHER, D. M. Are estimates of MAC reliable? **Anesthesiology**, v. 95, n. 6, p. 1362–1370, 2001.

PEREIRA-NETO, G. B. et al. Avaliação da pressão arterial sistêmica em cães obesos: comparação entre os métodos oscilométrico e doppler ultrassônico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. suppl 1, p. 87–91, dez. 2014.

PRADO, Y. C. L. Minimum alveolar concentration of halothane in capuchin-monkeys (*Cebus apella*). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 41, p. 9–10, 2004.

QUASHA, ARTHUR L.; EGER, EDMOND I.; TINKER, J. H. Determination and applications of MAC. v. 53, n. 4, p. 315–334, 1980. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 53, n. 4, p. 315–334, 1980.

QUASHA, A. L.; EGER II, E. I.; TINKER, J. H. Determination and applications of MAC. **Anesthesiology**, v. 53, n. 4, p. 315, 1980.

RAMPIL, I. J. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. **Anesthesiology**, v. 80, n. 3, p. 606–610, 1994.

RAMPIL, I. J.; MASON, P.; SINGH, H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. **Anesthesiology**, v. 78, p. 707–712, 1993.

REED, R.; DOHERTY, T. Minimum alveolar concentration: Key concepts and a review of its pharmacological reduction in dogs. Part 1. **Research in Veterinary Science**, v. 117, n. January, p. 266–270, 2018a.

REED, R.; DOHERTY, T. Minimum alveolar concentration: Key concepts and a review of its pharmacological reduction in dogs. Part 2. **Research in Veterinary Science**, v. 118, n. January, p. 27–33, 2018b.

RICE, S. A.; DOOLEY, J. R.; MAZZE, R. I. Metabolism by rat hepatic microsomes of fluorinated ether anesthetics following ethanol consumption. **Anesthesiology**, v. 58, p. 237–241, 1983.

ROIZEN, M. F. et al. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision: MAC BAR. **Anesthesiology**, v. 79, p. 390–398, 1981.

RYLANDS, A. B. An assessment of the diversity of New World primates. **Neotropical primates**, v. 8, p. 61–93, 2000.

RYLANDS, A. B.; MITTERMEIER, R. A. The diversity of the New World primates (Platyrrhini): an annotated taxonomy. In: GARBER, P. A. et al. (Eds.). **South American Primates**. New York, NY: Springer New York, 2009. p. 23–54.

SCHELLER, M.; SAIDMAN, L.; PARTRIDGE, B. MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 35, n. 2, p. 153–156, 1988.

SCHNELL, C. R.; WOOD, J. M. Measurement of blood pressure and heart rate by telemetry in conscious, unrestrained marmosets. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 264, n. 5, p. H1509–H1516, 1 maio 1993.

SEDDIGHI, R. et al. Effect of nitrous oxide on the minimum alveolar concentration for sevoflurane and the minimum alveolar concentration derivatives that prevent motor movement and autonomic responses in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 3, p. 341–345, 2012.

SETHI, S. et al. EC50 of sevoflurane for classic laryngeal mask airway insertion in children at different time points: A randomized blind trial. **Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology**, v. 36, n. 4, p. 489–493, 2020.

SEVERINGHAUS, J. W. Methods of measurement of blood and gas carbon dioxide during anesthesia. **The American Society of Anesthesiologists**, p. 717–726, 1960.

SILVA, D. F. DA; SILVA, E. B. DA; TERRA, A. P. Controle populacional de espécies silvestres invasoras por meio de laqueadura e vasectomia: relato de caso em primatas da espécie *Callithrix penicillata*. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 4, n. 1, p. 047, 2017.

SMITH, I.; NATHANSON, M.; WHITE, P. F. Sevoflurane - A long-awaited volatile anaesthetic. **British Journal of Anaesthesia**, v. 76, n. 3, p. 435–445, 1996.

SOMA, L. R. et al. The Effects of Multiple Administrations of Sevoflurane to Cynomolgus Monkeys: Clinical Pathologic, Hematologic, and Pathologic Study. **Anesthesia and Analgesia**, v. 81, n. 2, p. 347–352, 1995.

SONNER, J. M. Issues in the design and interpretation of minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) studies. **Anesthesia and Analgesia**, v. 95, n. 3, p. 609–614, 2002.

SONNER, J. M. et al. Inhaled anesthetics and immobility: Mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. **Anesthesia and Analgesia**, v. 97, n. 3, p. 718–740, 2003.

STEFFEY, E. P. et al. Anesthetic potency (MAC) of nitrous oxide in the dog, cat, and stump tail monkey. **Journal of Applied Physiology**, v. 36, n. 5, p. 530–532, 1974.

STEFFEY, E. P. et al. Morphine-isoflurane interaction in dogs, swine and Rhesus monkeys. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 17, n. 3, p. 202–210, 1994.

STEFFEY, E. P. et al. Effects of sevoflurane dose and mode of ventilation on cardiopulmonary function and blood biochemical variables in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 4, p. 606–614, abr. 2005.

STEFFEY, E. P.; HOWLAND, D. J. Isoflurane potency in dog and cat. **American Journal of Veterinary Research**, v. 38, p. 1833–1836, 1977.

STEFFEY, E. P.; MAMA, K. R.; BROSNAN, R. J. Anestésicos inalatórios. In: GRIMM, K. A. et al. (Eds.). . **Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. 5<sup>o</sup> ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p. 291.

STEVENS, W. C. et al. Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. **Anesthesiology**, v. 42, n. 2, p. 197–200, 1975.

SWEENEY, C. G. et al. Quantitative molecular assessment of chimerism across tissues in marmosets and tamarins. **BMC Genomics**, v. 13, n. 98, p. 1–7, 2012.

THOMAS, A. A.; LEACH, M. C.; FLECKNELL, P. A. An alternative method of endotracheal intubation of common marmosets (*Callithrix jacchus*). **Laboratory Animals**, v. 46, n. 1, p. 71–76, 2012.

TINKER, J.; WSHARBROUGH, F.; MICHENFELDER, J. D. Anterior shift of the dominant EEG rhythm during anesthesia in the Java monkey: correlation with anesthetic potency. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 46, n. 4, p. 252–254, 1977.

TRAAD, R. M. et al. Introdução das espécies exóticas *Callithrix penicillata* (Geoffroy, 1812) e *Callithrix jacchus* (Linnaeus, 1758) em ambiente urbanos (Primates: Callithrichidae). **Revista de Meio Ambiente e Sustentabilidade**, v. 2, n. 1, p. 9–23, 2012.

ULIAN, C. M. V. et al. ACURÁCIA DOS MÉTODOS OSCILOMÉTRICO (PETMAP®) E DOPPLER PARA AFERIÇÃO INDIRETA DA PRESSÃO ARTERIAL EM CORDEIROS. **Ciência Animal Brasileira**, v. 17, n. 4, p. 593–600, dez. 2016.

VALTONEN, M. H.; ERIKSSON, L. M. The Effect of Cuff Width on Accuracy of Indirect Measurement of Blood Pressure in Dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 11, n. 4, p. 358–364, jul. 1970.

VALVERDE, A. et al. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 8, p. 957–962, 2003.

VASCONCELLOS, C. H. DE C. et al. Utilização do isoflurano em macacos-prego (*Cebus apella* - Cebidae, Primata) Use of isoflurane in capuchin monkeys (*Cebus apella* - Cebidae, Primata). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 37, n. 1, p. 65–69, 2000.

VERONA, C. E.; PISSINATTI, A. Primates-Primates do Novo Mundo (Sagui, Macaco-prego, Macaco-aranha, Bugio e Muriqui). In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. (Eds.). . **Tratado de Animais Selvagens: medicina veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2017. p. 723–743.

VILANI, R. G. D. DE C. Anestesia injetável e inalatória. In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. (Eds.). . **Tratado de Animais Selvagens: medicina veterinária**. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2017. p. 1827–1859.

VILANI, R. G. S. DE C. Contenção química e anestesia em primatas não humanos. In: KINDLOVITS, A.; KINDLOVITS, L. M. (Eds.). . **Clínica e terapêutica em primatas neotropicais**. 2 ed. ed. Rio de Janeiro: Editora, LF, 2009. p. 297–310.

VIVIEN, B. et al. Minimum alveolar anesthetic concentration of volatile anesthetics in normal and cardiomyopathic hamsters. **Anesthesia and Analgesia**, v. 88, n. 3, p. 489–493, 1999.

VOULGARIS, D. A. et al. The effect of nitrous oxide on the minimum alveolar concentration (MAC) and MAC derivatives of isoflurane in dogs. **Canadian Journal of Veterinary**

**Research**, v. 77, n. 2, p. 131–135, 2013.

WALLIN, R. F. et al. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. **Anesthesia & Analgesia**, v. 54, n. 6, p. 758–766, nov. 1975.

WEBB, A. I.; O'BRIEN, J. M. Webb AI, O'Brien JM. The effect of acepromazine maleate on the anesthetic potency of halothane and isoflurane. **The Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 24, n. 6, p. 609–613, 1988.

WOUTERS, P. et al. Influence of Hypertension on MAC of Halothane in Rats. **Anesthesiology**, v. 72, n. 5, p. 843–845, 1 maio 1990.

YAKAITIS, RONALD W.; RW, YAKAITIS; CD, B. End-tidal halothane concentration for endotracheal intubation. **Anesthesiology**, v. 47, p. 386–388, 1977.

ZBINDEN, A. M.; PETERSEN-FELIX, S.; THOMSON, D. A. Anesthetic Depth Defined Using Multiple Noxious Stimuli during Isoflurane/Oxygen Anesthesia I. **American Society of Anesthesiologists**, v. 80, p. 253–260, 1994.

ZHANG, Y. et al. Glycine receptors mediate part of the immobility produced by inhaled anesthetics. **Anesthesia and Analgesia**, v. 96, n. 1, p. 97–101, 2003.

**APÊNDICE A – ESCALA DE AVALIAÇÃO DA INDUÇÃO ANESTÉSICA****ANIMAL: \_\_\_\_\_ DO GRUPO: \_\_\_\_\_****Tempo inicial (início da liberação do anestésico): \_\_\_\_\_****Tosse:**

- 1: Não apresentou;
- 2: Leve (1 evento);
- 3: Moderado (entre 2 e 3 eventos);
- 4: alto (4 ou mais eventos);

**R: \_\_\_\_\_****Agitação:**

- 1: Não apresentou;
- 2: Leve;
- 3: Moderado;
- 4: Alto;

**R: \_\_\_\_\_****Náusea (salivação):**

- 1: Não
- 2: Sim

**R: \_\_\_\_\_****Mímica de vômito ou vômito:**

- 1: Não apresentou;
- 2: Leve (1 evento);
- 3: Moderado (entre 2 e 3 eventos);
- 4: Alto (4 ou mais eventos);

**R: \_\_\_\_\_****Tempo final (decúbito lateral sem resposta à estímulo): \_\_\_\_\_**

**APÊNDICE B – ESCALA DE AVALIAÇÃO DA RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA****ANIMAL: \_\_\_\_\_ DO GRUPO: \_\_\_\_\_****Tempo inicial (descontinuação do anestésico): \_\_\_\_\_****Tosse:**

- 1: Não apresentou;
- 2: Leve (1 evento);
- 3: Moderado (entre 2 e 3 eventos);
- 4: alto (4 ou mais eventos);

**R: \_\_\_\_\_****Agitação:**

- 1: Não apresentou;
- 2: Leve;
- 3: Moderado;
- 4: Alto;

**R: \_\_\_\_\_****Náusea (salivação):**

- 1: Não
- 2: Sim

**R: \_\_\_\_\_****Mímica de vômito ou vômito:**

- 1: Não apresentou;
- 2: Leve (1 evento);
- 3: Moderado (entre 2 e 3 eventos);
- 4: Alto (4 ou mais eventos);

**R: \_\_\_\_\_****Tempo final (atingiu posição esternal sem ajuda): \_\_\_\_\_**