O UNIVERSIDADE FEDERAL DO AGRESTE DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANIDADE E
REPRODUÇÃO DE ANIMAIS DE PRODUÇÃO

MESTRADO ACADÊMICO

KAREN BARROS DA ROCHA

EFEITO SEDATIVO DO MIDAZOLAM E SUA REVERSÃO COM FLUMAZENIL EM OVELHAS SANTA INÊS

GARANHUNS
2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AGRESTE DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANIDADE E REPRODUÇÃO DE ANIMAIS DE PRODUÇÃO

MESTRADO ACADÊMICO

KAREN BARROS DA ROCHA

EFEITO SEDATIVO DO MIDAZOLAM E SUA REVERSÃO COM FLUMAZENIL EM OVELHAS SANTA INÊS

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Reprodução de Animais de Produção, da Universidade Federal do Agreste de Pernambuco, como exigência parcial para obtenção do título de Mestra em Sanidade e Reprodução de Animais de Produção.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Fontes Baptista Filho
Coorientadora: Prof.ª Dra. Taciana Rabelo Ramalho Ramos
Coorientadora: Prof.ª Dra. Sílvia Elaine Rodolfo de Sá Lorena
Linha de Pesquisa: Sanidade de Animais de Produção

GARANHUNS
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Universidade Federal do Agreste de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas (SIB-UFAPE)

Rocha, Karen Barros da

R672e Efeito sedativo do midazolam e sua reversão com flumazenil em ovelhas Santa Inês / Karen Barros da Rocha. – Garanhuns, 2024.

54 f. : il. color.

Orientador(a): Luiz Carlos Fontes Baptista Filho.

Coorientador(a): Taciana Rabelo Ramalho Ramos.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Agreste de Pernambuco, Sanidade e Reprodução de Animais de Produção, Garanhuns, BR-PE, 2024.

Inclui referências.

1. ovinos 2. Ovinos 3. Anestesia veterinária 4. Ruminantes I. Baptista Filho, Luiz Carlos Fontes (orient.) II. Ramos, Taciana Rabelo Ramalho (coorient.) III. Universidade Federal do Agreste de Pernambuco Sanidade e Reprodução de Animais de Produção IV. Título

CDD 636.3

Elaborado pelo(a) bibliotecário(a) Talita Morgana Arruda Tavares (002374/O)

KAREN BARROS DA ROCHA

EFEITO SEDATIVO DO MIDAZOLAM E SUA REVERSÃO COM FLUMAZENIL EM OVELHAS SANTA INÊS

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Reprodução de Animais de Produção, da Universidade Federal do Agreste de Pernambuco, como exigência parcial para obtenção do título de Mestra em Sanidade e Reprodução de Animais de Produção.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Fontes Baptista Filho
Coorientadora: Prof.ª Dra. Taciana Rabelo Ramalho Ramos
Coorientadora: Prof.ª Dra. Sílvia Elaine Rodolfo de Sá Lorena
Linha de Pesquisa: Sanidade de Animais de Produção

Aprovado em 13/05/2024

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Dr. Luiz Carlos Fontes Baptista Filho

UFAPE

_____

Prof.ª Dra. Taciana Rabelo Ramalho Ramos

UFAPE

_____

Prof. Dr. Victor Netto Maia

UFAPE

Ao meu amado, Lucas, dedico.

Aos meus pais, Roberto e Quésia, dedico.

Aos amigos que, de perto ou de longe, contribuíram, dedico.

A todos os animais que tive oportunidade de aliviar dor e sofrimento, dedico.

AGRADECIMENTOS

Desde o TCC (trabalho de conclusão de curso), passando pelo TCR (trabalho de conclusão de residência), até agora nessa dissertação, muitas coisas mudaram, à exceção do amor e da fidelidade de Deus. Começo, portanto, agradecendo ao Senhor, cuja criação nos direcionou para domínio e zelo, podendo eu obedecer – em máxima plenitude – na função de Médica Veterinária (saúde animal, humana e ambiental). Ainda, proporcionou-me conhecimento e profunda admiração pela anestesiologia, tendo Ele mesmo realizado a primeira anestesia da humanidade, quando "...O Senhor Deus fez o homem cair em profundo sono e, enquanto este dormia, tirou-lhe uma das costelas..." (Gn 2:21, NVI). Obrigada, Senhor!

Agradeço ao meu engenheiro de dados – mais conhecido como marido, Lucas, por tanto amor, carinho, compreensão, companheirismo, apoio, incentivo e cuidado. Por sempre me dirigir palavras de encorajamento; por reprovar, corrigir e me ensinar a fazer gráficos e tabelas decentes; por sonhar comigo e me impulsionar a ser cada vez melhor. Te amo mais do que ontem. Obrigada, meu amor!

Agradeço aos meus pais, Roberto e Quésia, por sempre me apoiarem espiritual, diária e incondicionalmente, desde sempre e para sempre. Sei que oram todos os dias quando entro na sala de cirurgia e se alegram quando saio com o paciente bem. De igual modo, agradeço aos meus sogros, Jailson e Edilza, por tanto apoio, suporte e palavras de encorajamento. Obrigada!

Agradeço ao meu orientador, professor Luiz Carlos, que não mediu esforços para fazer dar certo a minha insistência em ter, pela primeira vez neste programa, uma dissertação voltada para a anestesia e controle da dor de animais de produção. Professor, por tanto aprendizado, confiança e paciência, obrigada!

Agradeço à minha coorientadora, professora Taciana, por tantos ensinamentos técnicos e de vida. Sua elegância e profissionalismo a acompanham como uma sombra. Muito grata por ter podido retornar à sua rotina. Obrigada!

Agradeço à minha coorientadora e eterna orientadora de profissão e de vida, professora Sílvia, por tantos anos de amizade, aprendizado e inspiração. Da disciplina de anestesiologia, no 5º período do curso, para sempre, assim espero. Obrigada!

Agradeço ao GERD (grupo de estudos em ruminantes domésticos) por poder ter aprendido tão mais do que ensinado. Por ter achado em vocês muito mais do que alunos componentes de um grupo de estudos, mas futuros profissionais brilhantes. O que teria

sido de mim sem sua companhia em cada viagem que deu errado e que deu certo? Alisson, Arthur, Brenda, Luiz, Luiza, Alane, Ana Clara, Karine, Aninha, Bruna. Contem comigo para todo o sempre! Obrigada!

Agradeço aos estagiários (muito hoje colegas de profissão e amigos) que, de longe e de perto, sempre se fizeram tão presentes e permanecem. Lorenn, Thainá, Mariana, Vinícius, Jade, Dolores, Lela, Rafael, Ivesson, meus eternos amores! Obrigada!

Agradeço ao professor Edvaldo Mattias (*in memoriam*) por ter-me dado base – de Língua Portuguesa e tanto mais – para chegar até aqui. Sei que vibraria de alegria comigo, como o fez em cada conquista até o momento que pôde acompanhar. Tio Ed, obrigada!

Agradeço ao professor Antônio Ricardo (Toinho) por todos os ensinamentos de estatística e de vida. Que bom ter encontrado no senhor um grande mestre e amigo. Obrigada!

Agradeço à Iraci Oliveira, minha madrinha de casamento e companheira de graduação, de profissão, de residência, de apartamento, de academia – agora de mestrado – e de vida, pela amizade, carinho e apoio. Minha eterna "migs", isso tudo é para sempre. Obrigada!

Agradeço ao – literalmente – grande anestesista, amigo e irmão, Felipe (Soldado). Que grande bênção encontrar em você apoio para enfrentar essa árdua jornada na qual nos metemos. Do estágio curricular em Botucatu, passando pelo mestrado, para a vida. Você tem muita parte nisto aqui. Obrigada!

Agradeço à Vitória Leite Fotografia (Vitória e Áquila) por terem sido os melhores fotógrafos de ovelhas que eu poderia ter. As "meninas" adoraram modelar para vocês. Obrigada!

Agradeço à Clínica de Bovinos de Garanhuns (Dr. Nivaldo, Dr. Jobson, Dr. Rodolfo e demais) e à equipe da Fazenda Experimental da UFRPE (vigilantes, tratadores, funcionários em geral) por toda ajuda, apoio e por terem aberto as "porteiras" da fazenda para que esse projeto acontecesse. Obrigada!

Agradeço aos demais mestrandos da minha "leva" (Rafa, Lucas, Iraci, Alysson, Assis, Matheus, Udhanysson) por tanto que passamos juntos, de disciplinas, seminários, qualificação, dúvidas, reuniões. Vocês merecem o mundo! Vamos fazer mais cafés da manhã. Obrigada!

Agradeço à CAPES pelo incentivo à pesquisa em forma de bolsa e disponibilização de periódicos para livre acesso dos estudantes.

“Procure conhecer o estado das suas ovelhas e cuide dos seus rebanhos, porque as riquezas não duram para sempre, nem a coroa, de geração em geração.”

Provérbios 27:23-24 (NAA)

RESUMO

Diversos procedimentos de rotina em pequenos ruminantes são comuns e demandam contenção química, relaxamento muscular e analgesia. Historicamente, os agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos são a primeira escolha na sedação de ruminantes, apesar das restrições para uso em ovinos. Nesse contexto, o midazolam é um sedativo que promove efeitos associados a mínimas alterações cardiorrespiratórias, sendo interessante e indicado para a espécie ovina. Outra grande vantagem é a possibilidade de reversão com o antagonista flumazenil. O crescente interesse pela espécie ovina gera uma demanda por protocolos alternativos de sedação e anestesia. Portanto, o objetivo com este trabalho foi avaliar o efeito sedativo do midazolam utilizado isoladamente, e sua recuperação, com ou sem reversão por flumazenil, em ovelhas Santa Inês. Foram selecionadas, após constatada higidez por meio de exames clínico-laboratoriais, sete ovelhas, e cada animal recebeu 0,6 mg/kg de midazolam intravenoso em dois ensaios (GF e GC), com intervalo de 14 dias, e todo o período de sedação e recuperação foi filmado por duas câmeras. As imagens foram posteriormente analisadas e o nível de sedação pontuado baseado em uma escala de sedação de 0 a 3. Do total de ovelhas, 78,5% (11/14) obtiveram escore 2 ou 3, e 21,4% (3/14) atingiram escore 1. Aos 20 minutos de sedação, o GF recebeu 0,02 mg/kg intravenosos de flumazenil; enquanto o GC recebeu uma injeção intravenosa de solução de NaCl (0,9%). Após a reversão, todos os animais do GF já se encontravam em estação em menos de um minuto e meio. Do GC, 42,8% (3/7) já se encontravam em estação aos 20 minutos, embora ainda com ataxia moderada após a administração da solução de NaCl (0,9%). 57,1% (4/7) que estavam em decúbito esternal ou lateral retornaram à posição anatômica, em média, aos 45 minutos. Não foram observados sinais de excitação paradoxal durante e após a sedação. Com ou sem reversão, 92,8% (13/14) se alimentaram imediatamente à oferta, enquanto uma que recebeu o reversor flumazenil se alimentou dois minutos após a oferta. A hipersalivação também foi observada em 92,8% (13/14) dos animais. Nenhuma ovelha retornou ao decúbito esternal, demonstrando apenas sinais de ataxia discreta, embora ainda alertas e com comportamento de fuga. Conclui-se que a administração única de midazolam isoladamente é suficiente para resultar em escore moderado de sedação e que a aplicação única de flumazenil é suficiente para reverter totalmente os efeitos sedativos do midazolam em ovelhas Santa Inês.

Palavras-chave: benzodiazepínicos; bem-estar; escala de sedação; ovinos

ABSTRACT

Routine procedures in small ruminants often require chemical restraint, muscle relaxation, and analgesia. Historically, alpha-2 adrenergic receptor agonists have been the first choice for sedation in ruminants, despite limitations in their use for sheep. In this context, midazolam, a sedative associated with minimal cardiorespiratory changes, is of interest and indicated for ovine species. Another significant advantage is its reversibility using the antagonist flumazenil. Given the growing interest in sheep, there is a demand for alternative sedation and anesthesia protocols. Therefore, this study aimed to assess the sedative effect of midazolam administered alone and its recovery, with and without flumazenil reversal, in Santa Inês sheep. Seven healthy Santa Inês sheep were selected based on clinical and laboratory examinations. Each animal received midazolam (0.6 mg kg^{-1} IV) in two trials (FG and CG), with a 14-day interval. The entire sedation and recovery period was recorded by two cameras. Sedation levels were scored on a scale from 0 to 3. Among the sheep, 78.5% achieved scores of 2 or 3, while 21.4% reached a score of 1. At 20 minutes of sedation, the FG group received flumazenil (0.02 mg kg^{-1} IV), while the CG group received an intravenous injection of 0.9% NaCl solution. After reversal, all FG animals were standing within a minute and a half. In the CG group, 42.8% were standing at 20 minutes, although still exhibiting moderate ataxia after 0.9% NaCl administration. Approximately 57.1% of sheep that were in sternal or lateral recumbency returned to the anatomical position within 45 minutes. No signs of paradoxical excitement were observed during or after sedation. Regardless of reversal, 92.8% of sheep immediately resumed feeding, while one sheep that received flumazenil resumed feeding after two minutes. Hypersalivation was also noted in 92.8% of the animals. None of the sheep returned to sternal recumbency, demonstrating only mild ataxia while remaining alert and exhibiting escape behavior. The sole administration of midazolam is sufficient to achieve moderate sedation, and a single application of flumazenil effectively reverses the sedative effects of midazolam in Santa Inês sheep.

Keywords: benzodiazepines; sedation scale; sheep; welfare

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1 - Procedimentos reprodutivos em ovinos.....19
Figura 2 - Cortes histológicos em pulmão de ovelha.....23

ARTIGO CIENTÍFICO

Figura 1 - Local do experimento de sedação com midazolam em ovelhas Santa Inês (aprisco da Fazenda experimental da UFRPE, 2023).....39
Figura 2 - Sedação com midazolam e reversão com flumazenil em ovelhas Santa Inês (aprisco da Fazenda Experimental da UFRPE, 2023).....42
Figura 3 - Ovelhas Santa Inês apresentando escore 0 de sedação com midazolam (GF, ou grupo flumazenil).....42
Figura 4 - Ovelhas Santa Inês apresentando escore 1 de sedação com midazolam (GF, ou grupo flumazenil).....43
Figura 5 - Ovelhas Santa Inês apresentando escore 2 de sedação com midazolam (GF, ou grupo flumazenil).....43
Figura 6 - Ovelhas Santa Inês apresentando escore 3 de sedação com midazolam (GF, ou grupo flumazenil.....46
Figura 7 - Linha do tempo com principais eventos ocorridos durante a sedação com midazolam e pós-reversão com flumazenil em ovelhas Santa Inês.....48
Figura 8 - Linha do tempo com principais eventos ocorridos durante a sedação com midazolam e pós-administração de solução de NaCl (0,9%) em ovelhas Santa Inês.....48
Figura 9 - Resultado das comparações entre os valores médios dos tempos, em minutos, da recuperação dos animais com ou sem reversão pelo antagonista flumazenil.....46
Figura 10 - Sialorreia em ovelhas Santa Inês sedadas com midazolam.....47

LISTA DE QUADROS

REVISÃO DE LITERATURA

Quadro 1 - Escala de sedação utilizada para pequenos ruminantes.....28

Quadro 2 - Escala de sedação com pontuação de 1 a 5, dada com base na linha que melhor se encaixe ao comportamento apresentado por bovinos.....29

Quadro 3 - Escala de sedação de ovinos sem estimulação.....29

Quadro 4 - Avaliação do escore de sedação em ovinos.....29

Quadro 5 - Sistema de pontuação para grau de sedação e postura em seis cabras que receberam medetomidina 25 minutos antes da administração de atipamezole ou solução de NaCl (0,9%) IV.....29

Quadro 6 - Escores de sedação para alterações e sinais comportamentais.....30

ARTIGO CIENTÍFICO

Quadro 1 - Escala de sedação utilizada para pequenos ruminantes.....41

Quadro 2 - Características observadas em ovelhas Santa Inês sedadas com midazolam comparadas às descritas em literatura.....48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escores de sedação (0-3) de ovelhas Santa Inês sedadas com midazolam com reversão por flumazenil.....43

Tabela 2 - Escores de sedação de ovelhas Santa Inês sedadas com midazolam sem reversão por flumazenil.....44

Tabela 3 - Tempos (em minutos) da recuperação das ovelhas sedadas com midazolam com ou sem reversão pelo antagonista flumazenil.....46

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 15

2 OBJETIVOS 17

2.1 OBJETIVO GERAL 17

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 17

3 **CAPÍTULO I – REVISÃO DE LITERATURA** 18

3.1 PROCEDIMENTOS INVASIVOS EM OVINOS 18

3.2 ANESTESIA E SEDAÇÃO EM PEQUENOS RUMINANTES 19

3.2.1 Considerações perianestésicas 19

3.2.2 Principais agentes sedativos e reversores em ovinos 21

3.3 ESCALAS DE SEDAÇÃO 27

REFERÊNCIAS 29

4 **CAPÍTULO II – PRODUÇÕES CIENTÍFICAS** 35

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS 54

1 INTRODUÇÃO

A capacidade de sentir, termo conhecido como senciência, já é reconhecida nos animais. Os avanços tecnológicos, farmacológicos e científicos nessa temática têm levantado discussões nos mais variados segmentos – de criadores a consumidores – no que se refere à redução do estresse, melhora no bem-estar e prevenção e/ou tratamento da dor (Luna, 2008). Ainda assim, é sabido que, de todos os animais domésticos, os que mais sofrem por não terem suas dores aliviadas são as espécies de produção, especialmente ruminantes, apesar de dotados de todos os componentes anatômicos e fisiológicos necessários para o processamento e reconhecimento da dor, ainda são submetidos a inúmeros procedimentos sem adequada anestesia/analgesia (Luna, 2008; Lorena *et al*., 2013).

Diversos procedimentos de rotina que envolvem estresse, desconforto e dor em pequenos ruminantes, incluindo intervenções cirúrgicas (Yavuz *et al*., 2021) e reprodutivas (Gusmão *et al*., 2007; Fonseca, 2016), são comuns e demandam sedação, contenção química, relaxamento muscular e/ou analgesia para sua execução com maior conforto e bem-estar (Seddighi *et al*., 2016).

Historicamente, os fármacos pertencentes ao grupo dos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos são a primeira escolha na sedação de ruminantes (Seddighi *et al*., 2016; Carregaro; Gehrcke, 2019; Silva *et al*., 2021; Yavuz *et al*., 2021; Lin, 2022). Apesar disso, sabe-se que esses medicamentos não são indicados para uso em ovinos, por poderem ocasionar edema pulmonar agudo mesmo em doses clínicas (Bacon *et al*., 1998; Celly *et al*., 1999). Assim sendo, o mais recomendado é que sempre que possível sejam substituídos por outras classes farmacológicas, como fenotiazínicos, benzodiazepínicos e/ou opioides (Carregaro; Gehrcke, 2019).

O midazolam é um sedativo do grupo dos benzodiazepínicos que promove miorrelaxamento central, ação anticonvulsivante e ansiólise, sendo todos esses efeitos associados a mínimas alterações cardiorrespiratórias, o que confere excelente segurança (Seddighi *et al*., 2016; Carregaro; Gehrcke, 2019) e pode ser interessante em ovinos (Silva *et al*., 2021), possuindo, ainda, ação antinociceptiva nessa espécie (Kyles *et al*., 1995). Outra grande vantagem desse medicamento é a possibilidade de reversão dos seus efeitos com o antagonista flumazenil (Carregaro; Gehrcke, 2019).

O grau de sedação obtido depende diretamente do tipo e objetivo do procedimento. Para tal graduação, escalas de sedação foram elaboradas com observações

de características físicas (como estado mental, posicionamento da cabeça, resposta a ameaças e ruídos) ou avaliadas por meio de instrumentos métricos previamente determinados (Carregaro; Gehrcke, 2019).

O crescente interesse pela espécie ovina, principalmente relacionado às práticas de experimentação animal e às tecnologias de reprodução gera uma demanda por protocolos alternativos de sedação e anestesia para que os procedimentos sejam realizados com maior segurança e bem-estar associados a mínimas alterações cardiorrespiratórias (Adams; Mckinley, 2009; Divicenti Jr *et al*., 2014; Ribeiro *et al*., 2023).

Assim sendo, faz-se necessário o estudo dos efeitos sedativos de outros fármacos e suas associações, como forma alternativa de sedação em ovinos. Ademais, é importante vislumbrar um uso cada vez mais frequente dos instrumentos métricos de dor e sedação, visto que alguns comportamentos e sinais demonstrados pelos animais – particularmente por espécies de produção – tendem a ser subjetivos. À vista disso, obtém-se mais uma possibilidade de reduzir o desconforto e estresse durante procedimentos importantes para o desenvolvimento da ovinocultura, de forma mais precisa e com mínimos efeitos adversos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito sedativo do midazolam utilizado isoladamente, e sua recuperação, com e sem reversão por flumazenil, em ovelhas Santa Inês.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o grau de sedação do midazolam, por via intravenosa, em ovelhas Santa Inês por meio de escala de sedação;
- Avaliar a recuperação sem o reversor flumazenil em ovelhas Santa Inês sedadas com midazolam;
- Avaliar a recuperação com o reversor flumazenil em ovelhas Santa Inês sedadas com midazolam;
- Comparar os tempos de recuperação com e sem reversor flumazenil em ovelhas Santa Inês sedadas com midazolam.

3 CAPÍTULO I – REVISÃO DE LITERATURA

3.1 PROCEDIMENTOS INVASIVOS EM OVINOS

A espécie ovina foi uma das primeiras a ser domesticada pelo homem, juntamente com a canina, por volta de 10.000 a.C. e possui destaque histórico na sobrevivência humana, com evidências em referências bíblicas e registros em diferentes culturas durante a história (Ryder, 1983).

Ao longo dos últimos 40 anos, tornou-se a espécie não-humana e não-roedora mais estudada, por ser objeto de considerável investigação principalmente em relação às suas funções fisiológica e reprodutiva (Adams; Mckinley, 2009). O peso e tamanho de ovinos adultos podem assemelhar-se aos de um ser humano, além de possuírem facilidade de adaptação às condições laboratoriais e bom temperamento, o que faz com que sejam exímios modelos experimentais cada vez mais comuns (Adams; Mckinley, 2009; Decker *et al*., 2014; Divicenti Jr *et al*., 2014; Ashmawy *et al*., 2023).

Procedimentos cirúrgicos de rotina em caprinos e ovinos incluem principalmente cesariana, descorna, redução de prolapso retal e mastectomia (Chalhoub *et al*.; 2000; Anderson; Miesner, 2008; Burgos, 2009; Baird, 2013). Seja qual for a intervenção, requer sedação e analgesia suficientes e adequadas para cada situação, mesmo em se tratando de procedimentos pequenos e pouco invasivos. A associação do medo e dor, relacionados à baixa qualidade na sedação/anestesia e analgesia podem ocasionar choque e levar ao óbito dos animais (Baird, 2013).

Procedimentos de reprodução assistida tais como a inseminação artificial e a transferência de embriões são comuns na ovinocaprinocultura, visando principalmente a melhora na eficiência em melhoramento genético (Salles *et al*., 2000; Tabet, 2007). As técnicas consistem, normalmente, em laparotomia, laparoscopia ou método não cirúrgico via transcervical. Qualquer que seja a forma, essas intervenções (figura 1) – em maior ou menor grau – são estressantes e dolorosas, também demandando adequada contenção, relaxamento e analgesia (Fonseca *et al*., 2016), aos quais o profissional deve estar atento inclusive para o sucesso do procedimento, já que as fêmeas coletadas podem sabidamente ser influenciadas por dor e estresse (Ribeiro *et al*., 2023).

Figura 1 - Procedimentos reprodutivos em ovinos



A - Punção seguida de lavagem uterina para retirada de embriões em ovelha; B - Inseminação artificial por laparoscopia em ovelha. Fonte: Imagem cedida por Dr. Renan Fagundes (2024)

3.2 ANESTESIA E SEDAÇÃO EM PEQUENOS RUMINANTES

A realização de procedimentos clínicos, diagnósticos, cirúrgicos e reprodutivos em espécies de produção, à despeito de poderem ser realizados sob contenção física de forma bastante exitosa (Galatos, 2011; Carregaro; Gehrcke, 2019; Lin, 2022), muitas vezes requer sedação ou anestesia geral como forma de promover conforto, analgesia, segurança e bem-estar (White; Taylor, 2000).

A escolha do agente ou associação de medicamentos para anestesia/sedação é consequente à espécie, raça, condição clínica, nível de dor e situação que demanda a utilização desses fármacos. Porém, essas modalidades anestésicas requisitam especial atenção devido às singularidades anatômicas e fisiológicas inerentes aos ruminantes, quando comparados a outras espécies (Seddighi; Doherty, 2016; Lin, 2022).

Assim como em quaisquer outras espécies, antes do procedimento anestésico é necessário avaliar o paciente de forma individual, quanto ao seu temperamento, estado físico, resultados de exames e condição que requer intervenção. É importante lembrar que a grande maioria dos agentes sedativos e anestésicos disponíveis promove algum grau de depressão cardiorrespiratória, normalmente dose-dependente e de importância variável baseada no nível de higidez do animal (White; Taylor, 2000; Lin, 2022).

3.2.1 Considerações perianestésicas

Algumas das complicações mais comuns na anestesia de ruminantes estão relacionadas diretamente ao posicionamento do paciente, que é subjugado ao nível de

sedação conseguido com os agentes farmacológicos associado à necessidade de determinado decúbito para o procedimento (Lin, 2022).

A regurgitação, salivação, timpanismo ruminal e, consequentemente, a pneumonia por aspiração, são exemplos de problemas comumente associados ao decúbito durante a anestesia de ruminantes e ao fato de que alguns agentes sedativos promovem inibição da motilidade gastrointestinal em maior ou menor grau, enquanto outros pouco ou nada interferem (White; Taylor, 2000; Waite, *et al*., 2019; Lin, 2022).

O tempo de jejum adequado para a espécie minimiza de forma significativa os riscos de regurgitação e aspiração, além de reduzir a pressão no diafragma (Abrahamsen, 2013). As vísceras abdominais, particularmente o rúmen, podem resultar em hipoxemia ou hipercapnia quando naturalmente repletas, se esse animal se encontrar em decúbito lateral ou dorsal. Ainda, a eructação pode-se encontrar prejudicada nesses posicionamentos, contribuindo ainda mais para o aumento do desconforto respiratório, devido ao acúmulo de gás produzido pela fermentação da ingesta (Galatos, 2011). Para pequenos ruminantes, recomenda-se um período de seis a 12 horas de jejum hídrico e de 12 a 18 horas de jejum sólido (White; Taylor, 2000; Riebold, 2017; Lin, 2022) sem efeitos adversos na motilidade ruminal e no equilíbrio ácido-base (Abrahamsen, 2013), já que o prolongamento desse jejum por 24 horas ou mais pode levar a um quadro de cetose (Valverde; Doherty, 2008).

Normalmente, os ruminantes tendem a salivar de forma profusa mesmo durante a anestesia (White; Taylor, 2000), já que a produção de saliva permanece e os reflexos de deglutição encontram-se inibidos (Abrahamsen, 2013). Antigamente, recomendava-se a utilização de anticolinérgicos, como a atropina, como parte da indução anestésica, a fim de prevenir a salivação. Porém, sabe-se que seu efeito decorre apenas de uma redução no teor de água da saliva, tornando-a mais viscosa e propiciando a obstrução de vias aéreas. O mais recomendado é permitir a salivação durante a anestesia, protegendo as vias aéreas por meio de intubação orotraqueal e/ou elevando-se a região de laringe, de modo que a abertura da boca fique mais baixa que o occipital, propiciando que a saliva produzida seja eliminada pela boca e não adentre pelas vias respiratórias (Abrahamsen, 2013; Lin, 2022).

O timpanismo ruminal é tido como uma das principais intercorrências vislumbradas na anestesia de ruminantes. Isso se dá pelas características únicas de sistema digestório inerentes às espécies, associado ao comum uso de fármacos que promovem hipomotilidade e até mesmo atonia ruminal, como é o caso dos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos (Waite, 2019). Diante disso, estudos têm sido desenvolvidos ao longo

dos anos com o objetivo de examinar os efeitos de outros agentes sedativos sobre a motilidade ruminal (Mohammad *et al*., 1993; Habib *et al*., 2002; El-khodery; Sato, 2008), a fim de que essa complicação seja minimizada com fármacos menos depressores da motilidade associados a um jejum adequado para a espécie.

Particularmente acerca de biotécnicas da reprodução, procedimentos que envolvem videolaparoscopia precisam de especial atenção ao protocolo anestésico empregado. O próprio pneumoperitônio (causado pela insuflação por dióxido de carbono para melhor visualização da cavidade abdominal) associado ao decúbito no qual se encontra o animal, podem ser deletérios para a hemodinâmica e respiração (Duque, 2014).

3.2.2 Principais agentes sedativos e reversores em ovinos

3.2.2.1 Agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos

Pertencem a essa classe os fármacos que atuam ligando-se a adrenorreceptores pré e pós-sinápticos centrais e periféricos. Podem também ser chamados de sedativos e/ou sedativos hipnóticos, uma vez que apresentam propriedades relaxantes musculares centrais e analgésicas viscerais. São classicamente utilizados para contenção química, miorrelaxamento, analgesia e medicação pré-anestésica, podendo ser administrados isoladamente ou em associação com outros agentes hipnóticos e sedativos (Spinosa *et al*., 2023). Embora a maioria dos pacientes tolere estímulos com desconforto discreto, não é esperada uma analgesia significativa com esses fármacos isolados (Abrahamsen, 2013).

Seu mecanismo de ação envolve a inibição do influxo de íons cálcio na membrana neuronal, o que cessa a liberação de catecolaminas como a norepinefrina. Os receptores alfa-2 adrenérgicos são amplamente distribuídos em diversos tecidos, como sistema nervoso, boa parte dos órgãos, tecido vascular e até plaquetas (Rankin, 2015). Com isso, tem-se uma gama de efeitos indesejáveis associados ao seu uso, principalmente a nível cardiovascular (Rankin, 2015) e respiratório, especialmente na espécie ovina (Bacon *et al*., 1998; Celly *et al*., 1999).

É uma classe farmacológica responsável por manifestações centrais, como relaxamento muscular, ataxia e depressão do centro vasomotor; e periféricas, como bradicardia, bloqueio atrioventricular, aumento da pressão venosa central, bradipneia, redução do volume corrente e relaxamento da musculatura do sistema respiratório superior (Cortopassi; Fantoni, 2010). Além disso, diminuição da secreção de hormônio

antidiurético, hiperglicemia, hipoinsulinemia, alteração de motilidade gastrointestinal (com aumento do consumo de oxigênio), salivação, piloereção, transpiração, prolapso peniano e tremores musculares (Spinosa *et al*., 2023).

Os agentes representantes desse grupo distinguem-se por potência e duração de seus efeitos. Geralmente, o início de ação é de um a três minutos quando administrados por via intravenosa; e de três a cinco minutos quando por via intramuscular. A sedação tem pico aproximadamente aos 15 minutos após administração e duração dose-dependente, variando entre 30 e 150 minutos (Rankin, 2015; Spinosa *et al*., 2023).

Tais fármacos são os agentes sedativos mais comumente utilizados na rotina de ruminantes, devido ao fácil acesso, baixo custo e importante efeito sedativo nessas espécies. Apesar de haver doses para ovinos descritas em literatura, normalmente não se recomenda a utilização dessa classe na espécie. Porém, se for utilizada, é importante monitorar a ventilação e fornecer suporte de oxigênio (Carregaro; Gehrcke, 2019).

Xilazina

A xilazina é o representante da classe dos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos mais utilizado na rotina de ruminantes, desde o final da década de 1960 (Clarke; Hall, 1969; Galatos, 2011; Rankin, 2015; Seddighi; Doherty, 2016), devido principalmente ao baixo custo, fácil acesso, sensibilidade acentuada das espécies e seus efeitos sedativos, miorrelaxantes e analgésicos viscerais. Os ruminantes são cerca de 10 a 20 vezes mais sensíveis aos efeitos da xilazina que os equinos, por exemplo (Kästner, 2006; Abrahamsen, 2013).

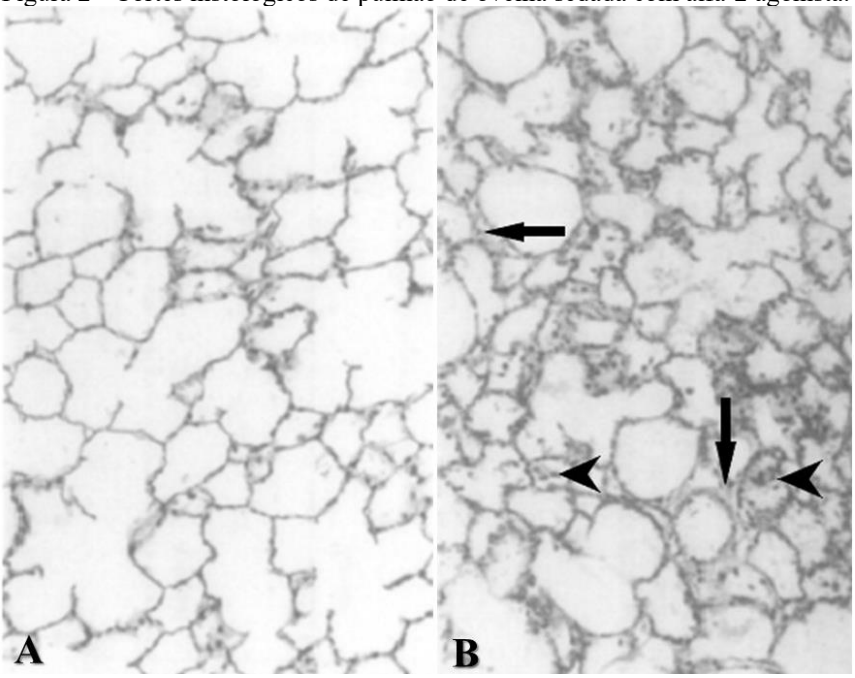
Mesmo que os ruminantes sejam uma classe mais homogênea, do ponto de vista anatomofisiológico, é fato que existe certa variação da sensibilidade observada nesses animais com a utilização da xilazina, sendo a espécie caprina considerada a mais sensível e a espécie ovina a mais resistente aos seus efeitos (Riebold, 2017; Lin, 2022).

No sistema cardiovascular, a xilazina é conhecida por ocasionar efeitos como bradicardia, bloqueio atrioventricular, hipotensão e redução do débito cardíaco, normalmente tolerados em condições de higidez, porém que acabam contraindicando seu uso ante situações de debilidade cardiovascular (Seddighi; Doherty, 2016).

No sistema respiratório, pode promover depressão dose-dependente associada a hipercapnia e hipoxemia, sendo o decúbito um fator complicador (Rizk, 2012). Particularmente em ovinos, a xilazina pode ocasionar edema pulmonar agudo a partir de três minutos após a administração de doses clínicas por via intravenosa (Celly, 1999).

Existe evidência histológica de que esse alfa-2 agonista promove um espasmo venoso pulmonar importante seguido por intensa congestão pulmonar, que leva a um aumento na pressão microvascular e ruptura dos capilares alveolares (Bacon *et al*., 1998) (figura 2).

Figura 2 - Cortes histológicos de pulmão de ovelha sedada com alfa-2 agonista.



A - Nenhuma evidência de edema ou hemorragia; B - Congestão de capilares alveolares (setas) com extravasamento de hemácias (cabeça da seta) e edema intersticial. Fonte: Bacon *et al*. (1998)

Celly *et al*. (1999) demonstram que a resposta hipoxêmica deflagrada por agonistas alfa-2 adrenérgicos é decorrente da presença de macrófagos pulmonares intravasculares (PIMs - *Pulmonary Intravascular Macrophages*) encontrados unicamente em ruminantes. Esses macrófagos parecem estar envolvidos nessa reação por desencadearem uma série de eventos que culmina em alterações na relação ventilação-perfusão por liberação de citocinas e mediadores inflamatórios mais especificamente em ovinos.

Tais efeitos cardiopulmonares da xilazina em ovinos são estudados desde a década de 1980 (Doherty *et al*., 1986) e os mais graves parecem estar mais associados à administração intravenosa do que intramuscular, pelo menos de importância clínica, mas devem ser levados em consideração diante de pacientes não hígidos em ambas as vias (Kästner, 2006; Alonso, 2016).

Sobre o sistema reprodutivo, promove aumento do tônus uterino, que associado a um aumento da resistência arterial uterina e a bradicardia, podem ser deletérios no terço final da gestação (White; Taylor, 2000; Carregaro; Gehrcke, 2019; Lin, 2022), por poder

reduzir a circulação uterina, prejudicando o suprimento do feto (Sakamoto *et al*., 1996; Hodgson, 2002).

Já acerca o sistema gastrointestinal, os efeitos da xilazina incluem redução da motilidade e até atonia nos primeiros dois a três minutos pós-administração (Braun *et al*., 2002; Waite *et al*., 2020), mesmo em doses baixas (Waite *et al*., 2020) podendo levar ao quadro de timpanismo ruminal (Seddighi; Doherty, 2016), além de hiperglicemia devido à redução da liberação de insulina (Brockman, 1981; Rizk, 2012).

Em ovinos, a dose normalmente recomendada de xilazina é de 0,05 – 0,3 mg/kg (Seddighi; Doherty, 2016). A latência é de dois a cinco minutos e o efeito sedativo pode ser observado por 30 a 60 minutos.

3.2.2.2 Antagonistas de agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos

Devido à ampla utilização dessa classe farmacológica em ruminantes, diante de alterações indesejáveis, principalmente de origem cardiorrespiratória e atonia ruminal, pode-se reverter alguns dos efeitos com reversores específicos, como a ioimbina, o atipamezole e a tolazolina (Carregaro; Gehrcke, 2019).

A ioimbina é mais comumente encontrada na rotina de grandes animais, porém quando comparada com a tolazolina, mostrou-se menos eficiente durante a reversão da taquipneia e decúbito causados pela xilazina (Hsu *et al*., 1987). Em cordeiros sedados com medetomidina por via intravenosa, o grupo que recebeu atipamezole conseguiu andar em menos de três minutos, enquanto o grupo tratado com ioimbina apenas aos 15 minutos (Ko; Mcgrath, 1995). Na espécie ovina, a ioimbina promove reversão parcial do efeito depressor respiratório da xilazina, porém com pouco efeito sobre a sedação, em doses de 0,12 mg/kg (Doherty *et al*., 1986).

A dose do antagonista depende da dose administrada do sedativo e do tempo decorrido da sedação. Caso contrário, pode haver excitação caso o antagonista seja administrado em dose elevada e/ou após passada boa parte do efeito sedativo (Carregaro; Gehrcke, 2019), além de efeitos colaterais resultantes do aumento na circulação de catecolaminas, como arritmia, taquicardia e hipertensão (Carroll *et al*., 1997), bem como excitação do SNC, promovidos por todos os antagonistas (Shah *et al*., 2014).

Alonso (2016) observou eficácia na reversão de xilazina e dexmedetomidina com atipamezole em ovinos Santa Inês, embora a reversão da dexmedetomidina tenha sido mais lenta e gradual, e a da xilazina acompanhada por excitação.

3.2.2.3 Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos constituem um grupo de fármacos classificados como tranquilizantes menores (Lin, 2022; Spinosa *et al*., 2023). Seu mecanismo de ação decorre no aumento da afinidade do receptor $GABA_A$ pelo GABA, aumentando também a ligação do GABA endógeno ao receptor, sendo o ácido gama-aminobutírico o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC) (Rankin, 2015).

Devido aos inúmeros efeitos adversos causados pelos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos, foram desenvolvidos estudos em outros países com ovinos e caprinos sedados com outras classes farmacológicas, como os benzodiazepínicos, nos quais se obteve êxito no nível de sedação desejado (Dzikiti *et al*., 2009; Simon *et al*., 2017; Yavuz, 2021).

São drogas menos utilizadas na rotina de ruminantes, embora possam ser úteis (White; Taylor, 2000), possuindo ação anticonvulsivante e importante atividade miorrelaxante central que frequentemente leva ao decúbito, com mínimos efeitos adversos, alterando de forma ínfima as variáveis cardiorrespiratórias (Seddighi; Doherty, 2016). Por isso, os benzodiazepínicos podem ser utilizados como agentes sedativos alternativos aos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos em situações nas quais os efeitos depressores cardiorrespiratórios são indesejáveis (Celly *et al*., 1997; Seddighi; Doherty, 2016; Lin, 2022), como no caso de animais em mau estado geral (Carregaro; Gehrcke, 2019).

Além da pouca interação com os sistemas cardiovascular e respiratório, não possuem ação sobre o sistema digestório, o que fornece mais uma vantagem de utilização especificamente em ruminantes. Waite *et al*. (2019) observaram, em ovinos, que doses de 0,3 – 0,5 mg/kg de diazepam permitem sedação suficiente para manipulação do animal sem afetar a motilidade do rúmen.

Geralmente, seu uso isolado não promove efeito sedativo benéfico na maioria das espécies, mas sim em ruminantes e camelídeos (Abrahamsen, 2013; Seddhighi; Doherty, 2016), podendo ser utilizado como agente único em procedimentos não dolorosos (Seddhighi; Doherty, 2016; Waite *et al*., 2019).

Produzem pouca ou nenhuma ação analgésica, embora possam reduzir as doses necessárias de anestésicos gerais utilizados em associação (Lin, 2022). Ressalta-se a importância da associação de outros agentes aos benzodiazepínicos como incremento à analgesia, e até mesmo à sedação, quando necessário (Seddighi; Doherty, 2016); e devido

à possibilidade de efeito paradoxal em alguns animais (Raekallio, 1998; Seddighi; Doherty, 2016), apesar de Yavuz *et al*. (2021) não o terem observado mesmo com doses de 0,6 mg/kg de midazolam intravenoso isoladamente em ovinos. Em animais com obstrução uretral, nos quais a inibição do hormônio antidiurético promovido pela xilazina não é indicado, o diazepam e o midazolam podem ser utilizados isoladamente ou em associação para induzir anestesia (Lin, 2022).

Midazolam

O midazolam é um derivado benzodiazepínico com alta margem de segurança e até três vezes mais potência do que o diazepam (Lin, 2022). Sua solução injetável é solúvel em água devido à presença de um anel diazepínico aberto. Em meio ao pH fisiológico do organismo, esse anel acaba-se fechando, o que torna a molécula lipossolúvel e, por isso, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica de forma muito rápida e eficiente, tal como é o diazepam (Rankin, 2015). A hidrossolubilidade ainda se torna uma vantagem ante a utilização de administração intramuscular, já que não acarreta irritação tecidual, além de promover desconforto muito menor à aplicação (Lin, 2022).

No que concerne à ausência de efeito analgésico, conhecido da classe dos benzodiazepínicos, Kyle *et al*. (1995) e Lizarraga e Chambers (2012) relatam que o midazolam parece ter ação antinociceptiva a nível medular em ovelhas, ao passo que 0,1 a 0,3 mg/kg intravenosos foram capazes de reduzir as respostas à estimulação mecânica e térmica dolorosa.

O midazolam pode ser utilizado como pré-anestésico, sedativo e agente indutor, devido aos efeitos ansiolíticos e relaxantes musculares, bem como associado a outros agentes como a cetamina e opioides (Lin, 2022). Baixas doses (0,05 – 0,1 mg/kg intravenoso) podem ser utilizadas para induzir discreta sedação durante procedimentos indolores em ovelhas, como exames de imagem, bem como doses mais elevadas (acima de 0,4 mg/kg intravenoso) associada à anestesia locorregional e/ou opioides são opções para procedimentos cirúrgicos até mesmo de grande porte (White; Taylor, 2000; Lizarraga; Upton *et al*., 2009; Chambers, 2012; Seddighi; Doherty, 2016;).

As doses recomendadas para ruminantes em geral variam de 0,1 a 0,6 mg/kg por via intravenosa ou intramuscular (Silva *et al*., 2021). O início de ação é de três a cinco minutos e os efeitos podem perdurar por 20 a 30 minutos (Raekallio *et al*., 1998; Dzikiti, 2013; Riebold, 2017). Em ovinos, doses de 0,05 – 0,5 mg/kg produzem variável efeito sedativo, dose-dependente, com duração média de 20 a 30 minutos (White; Taylor, 2000;

Carregaro; Gehrcke, 2019), sendo o efeito mais pronunciado com doses acima de 0,2 mg/kg (Upton *et al*., 2009). Porém, doses abaixo de 0,2 mg/kg podem ocasionar excitação e grau de sedação ainda mais variável (Raekallio et al., 1998). Ao passo que se eleva a dose, entretanto, pode ocorrer também cada vez mais alterações cardiovasculares, metabólicas e gasométricas, embora sejam efeitos transitórios e clinicamente irrelevantes no caso de pacientes hígidos (Upton *et al*., 2009; Yavuz *et al*., 2021).

Na dose de 0,6 mg/kg, Stegmann (1999) observou hipóxia e dessaturação da oxihemoglobina em cabras, embora as demais variáveis ventilatórias e cardiovasculares não tenham sido estatisticamente significativas. No mesmo estudo, a administração da xilazina na dose de 0,05 mg/kg, nas mesmas cabras, resultou em alterações ventilatórias e cardiovasculares significativas de acordo com os testes estatísticos.

3.2.2.4 Antagonista de benzodiazepínicos

O flumazenil é um agente antagonista benzodiazepínico descoberto em 1981 (Spinosa *et al*., 2023), que possui alta afinidade pelo local do receptor. Pode ser utilizado em ovinos na dose de 0,02 mg/kg por via intravenosa ou na proporção de 1:13, sendo uma parte de flumazenil para 13 partes de diazepam (Lin, 2022) para reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos em animais nos quais se deseja uma recuperação rápida da sedação (Yavuz *et al*., 2021; Spinosa *et al*., 2023) ou quando há descompensação cardiorrespiratória (Spinosa *et al*., 2023).

Alguns autores relatam que o flumazenil não possui praticamente atividade intrínseca alguma em animais, não promovendo taquipneia, agitação ou outras alterações comportamentais mesmo na ausência do uso de benzodiazepínicos (Klein, 1989; Kyles, 1995). Yavuz *et al*. (2021) descrevem uma necessidade de estudos com mais animais, diferentes taxas de dose de benzodiazepínicos e flumazenil, bem como doses repetidas do antagonista, visto que apesar de efeitos promissores observados em seu estudo, o número de ovelhas utilizadas foi limitado.

3.3 ESCALAS DE SEDAÇÃO

Muitas vezes, determinado protocolo anestésico é bem-vindo em alguns procedimentos, enquanto em outros não, especialmente quando não promove o grau de sedação adequado. O nível de sedação desejado deve ser avaliado previamente ao início da intervenção, com o objetivo de evitar acidentes (com o animal e equipe) e estresse do

paciente. De maneira geral, alguns sinais apresentados por ruminantes durante sedação incluem abaixamento de cabeça, ptose labial, salivação, ataxia, decúbito esternal/lateral, podendo esses sinais serem apontados de forma subjetiva ou objetiva, desse modo por meio de escalas de sedação (Carregaro; Gehrcke, 2019).

Ao longo do tempo, portanto, algumas escalas de sedação foram desenvolvidas para mais acurada determinação do nível de sedação de ruminantes, principalmente sob sedação com agonistas alfa-2 adrenérgicos (quadros 1, 2, 3, 4 e 5) – em maior expressão pela popularidade do fármaco – ou com midazolam (quadro 6).

Quadro 1 - Escala de sedação utilizada para pequenos ruminantes

Escores de sedação	**Sinais e comportamentos**
Ausência de sedação – 0	Sem alterações posturais ou comportamentais, comportamento de fuga e animal curioso.
Sedação leve – 1	Ptose palpebral, abaixamento de cabeça e ataxia em grau leve com diminuição do interesse pelo avaliador.
Sedação moderada – 2	Ataxia e abaixamento de cabeça intensos, relutância em se movimentar e possível decúbito esternal com indiferença ao meio.
Sedação severa – 3	Decúbito lateral, sem resposta à estímulos externos, alteração no padrão respiratório.

Fonte: Carregaro; Gehrcke (2019)

Quadro 2 - Escala de sedação com pontuação de 1 a 5, dada com base na linha que melhor se encaixe ao comportamento apresentado por bovinos

Escore/Estado mental	**Posicionamento da cabeça**	**Abertura das pálpebras**	**Resposta à ameaça**
1- Extremamente alerta	Elevado/Normal	Amplamente aberta	Normal/Exagerada
2- Alerta	Normal/Abaixada	Normal	Normal
3- Calmo	Abaixada	Normal	Normal/Reduzida
4- Moderadamente sedado	Abaixada e salivando	Pálpebra baixa	Reduzida
5- Muito sedado	Próxima ao chão e salivando	Pálpebra baixa	Quase ausente, pode deitar-se

Fonte: Carregaro; Gehrcke (2019)

Quadro 3 - Escala de sedação de ovinos sem estimulação

Escore	**Comportamentos**
0	Em pé, alerta, comportamento normal
1	Em pé, alerta, movimentos reduzidos da cabeça e das orelhas
2	Em pé, queda leve da cabeça
3	Em pé, queda moderada da cabeça
4	Em pé, queda grave da cabeça + ataxia
5	Em pé, queda grave da cabeça + ataxia grave (tropeços)
6	Decúbito esternal, cabeça erguida
7	Decúbito esternal, incapaz de apoiar a cabeça
8	Decúbito lateral, tentativas ocasionais de obter decúbito esternal
9	Decúbito lateral, movimentos descoordenados da cabeça e das pernas
10	Decúbito lateral, sem movimentos

Fonte: Traduzido de Kästner *et al*. (2003)

Quadro 4 - Avaliação do escore de sedação em ovinos

Escore	Atividade espontânea	Reação à abordagem	Queda da cabeça	Ataxia	Decúbito esternal
0	+++	+++	-	-	-
1	++	+++	-	-	-
2	+	+++	-	-	-
3	+	++	-	-	-
4	+	+	-	-	-
5	+	+	+	-	-
6	+	+	+	+	-
7	-	+	+	+	-
8	-	+	++	++	-
9	-	-	+++	+++	-
10	-	-	+++	+++	+

Fonte: Traduzido de Murdoch *et al*. (2013) baseado em Kästner (2013)

Quadro 5 - Sistema de pontuação para grau de sedação e postura em seis cabras que receberam medetomidina 25 minutos antes da administração de atipamezol ou solução de NaCl (0,9%) IV

Escore de sedação (ES)*	0	Sem sedação, atitude de alerta normal; pode assustar, contorcer-se ou mover as orelhas em resposta ao disparo da pistola
	1	Sedação leve, atitude deprimida; pode se assustar, mover as orelhas ou fazer movimentos faciais em resposta ao ruído
	2	Sedação moderada com atitude deprimida e decúbito esternal; pode estar ciente do ruído, mas tem apenas uma resposta mínima
	3	Sedação acentuada com decúbito lateral
Escore de postura	0	De pé
	1	Decúbito

*Os escores de sedação foram determinados em resposta ao disparo de uma pistola de brinquedo a 91,4 cm da cabeça da cabra. Fonte: Traduzido de Carroll *et al*. (2005)

Quadro 6 - Escores de sedação para alterações e sinais comportamentais em caprinos

Escore	Alterações de comportamentos e sinais
Não	Não há mudanças comportamentais
Leve	Ataxia com abaixamento de cabeça
Moderada	Assume decúbito esternal
Profunda	Decúbito lateral profundo e pode levantar a cabeça sem segurá-la

Traduzido de Abu-Ahmed (2013)

REFERÊNCIAS

ABRAHAMSEN, E. J. *Chemical restraint and injectable anestesia of ruminants*. ***Vet Clin Food Anim***, v. 29, p. 209-227, 2013.

ABU-AHMED, H. *Sedative and hematobiochemical effects of midazolam and midazolam-ketamine combination in baladi goats*. ***Global Veterinaria***. v. 10, p. 742-747, 2013.

ADAMS, D. B.; MCKINLEY, M. *The sheep*. **ANZCCART *Humane Science***, v. 9, p. 1-13, 2009.

ALONSO, D. C. Avaliação hemodinâmica e respiratória em ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina antagonizada com atipameloze. Tese de doutorado – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

ANDERSON, D. E.; MIESNER, M. D. *Rectal prolapse*. ***Vet Clin N Am Food Anim Pract***, v. 24, p. 403-408, 2008.

ASHMAWY, R. E. *et al*. *The Utilization of Animals as Models for Human Autopsies in Medical Education, Supported by Peer-Assisted Tutoring*A. **Med Sci Educ**. v. 33, p. 539-549, 2023.

BACON, P. J. *et al*. *Impairment of gas exchange due to alveolar oedema during xylazine sedation in sheep; absence of a free radical mediated inflammatory mechanism*. ***Res in Veterinary Science***, v. 65, p. 71-75, 1998.

BAIRD, A. N. *Small Ruminant Surgery*. Em: HENDRICKSON, D. A.; BAIRD, A. N. ***Turner and McIlwraith's Techniques in Large Animal Surgery***. Iowa: Wiley-Blackwell, 2013. 4ª ed. Cap. 16.

BRAUN, U., GANSOHR, B., HAESSIG, M. *Ultrasonographic evaluation of reticular motility in cows after administration of atropine, scopolamine and xylazine*. ***J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med***, v. 49, p. 299–302, 2002.

BROCKMAN, R.P. *Effect of xylazine on plasma glucose, glucagon and insulin concentrations in sheep*. ***Research in Veterinary Science***, v. 30, p. 383-384, 1981.

BURGOS, F. R. N. F. Mastectomia radical e unilateral no tratamento de mastite gangrenosa em cabras. Dissertação de mestrado – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2009.

CARREGARO, A. B.; GEHRCKE, M. I. Contenção física e medicação pré-anestésica em ruminantes. Em: LUNA, S.P.L; CARREGARO, A.B. **Anestesia e analgesia em equídeos, ruminantes e suínos**. São Paulo: Medvet, 2019. 1ª ed Cap. 12, p. 311 – 331.

CARROLL, G. L. *et al*. *Effect of medetomidine and its antagonismo with atipamezole on stress-related hormones, metabolites, physiologic responses, sedation, and mechanical threshold in goats*. ***Veterinary anaesthesia and analgesia***, v. 32, p. 147-157, 2005.

CARROLL, G. L.; HARTSFIELD, S. M. *General anesthesic techniques in ruminants*. ***Vet Clin North Am Food Anim Pract***, v. 12, n.3, p. 627-661, 1996.

CELLY, C. S. *et al*. *Cardiopulmonary effects of clonidine, diazepam and the peripheral α2 adrenoceptor agonist ST-91 in conscious sheep*. ***J Vet Pharmacol Ther***, v. 20, p. 472-478, 1997.

CELLY, C. S. *et al*. *Histopathologic alterations induced in the lungs of sheep by use of alpha 2-adrenergic receptor agonists*. ***American Journal of Veterinary Research***, v. 60, n. 2, p. 154-161, 1999.

CHALHOUB, M. *et al*. Perfil dos constituintes do sangue no puerpério imediato de ovelhas submetidas a cesariana eletiva e de ovelhas com parto normal. **Arq. Bras. Med. Vet. e Zootec**. v. 52, Belo Horizonte, 2000.

CHEVALIER, H. M.; PROVOST, P. J.; KARAS, A. Z. *Effect of caudal epidural xylazine on intraoperative distress and post-operative pain in Holstein heifers*. ***Veterinary anaesthesia and analgesia***, v. 31, p. 1-10, 2004.

CLARKE, K. W.; HALL, L. W. *Xylazine – a new sedative for horses and cattle*. ***Vet Rec***, v. 85, n. 19, p. 512-517, 1969.

CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. Medicação Pré-Anestésica. Em: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2010. 2ª ed Cap. 13, p. 217 – 227.

DECKER, S. *et al*. *Non-osteotomy and osteotomy large animal fracture models in orthopedic trauma research*. ***Orthop Rev***, v. 17, p. 168-174, 2014.

DEROSSI, R. *et al*. *Thoracic epidural analgesia via the lumbosacral approach using multiport catheters with a low concentration of bupivacaine and morphine in sheep*. ***Veterinary Anaesthesia and Analgesia***. v. 39, p. 306-314, 2012.

DI VINCENTI, Jr. L.; WESTCOTT, R. L. C. *et al*. *Sheep (Ovis aries) as a model for cardiovascular surgery and management before, during, and after cardiopulmonary bypass*. ***J Am Assoc Lab Anim Sci***, v. 53, p. 439-448, 2014.

DOHERTY, T. J.; PASCOE, P. J.; McDONELL, W. N.; MONTEITH, G. *Cardiopulmonary effects of xylazine and yohimbine in laterally recumbente sheep*. ***Can J Vet Res***, v. 50, n. 4, p. 517-521, 1986.

DUQUE, C. T. N.; MORENO, J. C. D. Anestesia e Analgesia para Videolaparoscopia. Em: BRUN, M. V. **Videocirurgia em Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 1ª ed, 2014.

DZIKITI, T. B., *et al*. *Sedative and cardiopulmonary effects of acepromazine, midazolam, butorphanol, acepromazine-butorphanol and midazolam-butorphanol on propofol anaesthesia in goats*. ***Tydskr. S. Afr. Vet. Ver***. v. 80, p. 10-16, 2009.

EL-KHODERY, S.A., SATO, M. *Ultrasonographic assessment of the reticular motility in cows after administration of different doses of metoclopramide and neostigmine*. ***Veterinary Research Communications***, v. 32, p. 473–480, 2008.

FONSECA, J. F. *et al*. *Nonsurgical embryo recovery and transfer in sheep and goats*. ***Theriogenology***. v. 86, p. 144-151, 2016.

GALATOS, A. D. *Anesthesia and analgesia in sheep and goats*. ***Vet Clin Food Anim***, v. 27, p. 47-59, 2011.

GUSMÃO, A. L. *et al*. Colheita Transcervical de Embriões Ovinos da Raça Santa Inês no Semi-árido Nordestino. **Rev. Bras. Saúde Prod**. **An.**, v. 8, n.1, p. 1-10, 2007.

HABIB, S. *et al*. *Comparasion of xylazine, diazepam, chlorpromazine and promethazine in relation to certain clinical and hematological parameters of indigenous sheep (ovis aries)*. ***Pakistan Journal of Biological Sciences***, v. 5, p. 484-488, 2002.

HODGSON, D.S. *et al*. *Effects of acepromazine and xylazine on uterine blood flow and oxygen delivery in pregnant cows*. ***American Journal of Veterinary Research***, v. 63, n. 12, p. 1695-1699, 2002.

HSU, W. H.; HANSON, C. E.; HEMBROUGH, F. B.; SCHAFFER, D. D. *Effects of idazoxan, tolazoline and yohimbine on xylazine-induced respiratory changes and central nervous system depression in ewes.* ***Am J Vet Res***, v. 50, n. 9, p. 1570-1573, 1989.

KÄSTNER, S. B. R. *Alfa-2 agonists in sheep: a review*. ***Veterinary Anaesthesia and Analgesia***, v. 33, p. 79-96, 2006.

KÄSTNER, S. B. R. *et al*. *Pharmacokinetics and sedative effects of intramuscular medetomidine in domestic sheep.* ***J. Vet. Pharmacol. Therap***, v. 26, p. 271-276, 2003.

KLEIN, L. V.; KLIDE, A. M. *Central α_2 adrenergic and benzodiazepine agonists and their antagonists*. ***J Zoo Wildl Med***, v. 20, p. 138-153, 1989.

KO, J. C. H.; McGRATH, C. J. *Effects of atipamezole and yohimbine on medetomidine-induced central nervous system depression and cardiorespiratory changes in lambs*. ***Am J Vet Res***, v. 56, n. 5, p. 629-632, 1995.

KYLES, A. E.; WATERMAN, A. E.; LIVINGSTON, A. *Antinociceptive activity of midazolam in sheep*. ***J. Vet Pharmacol Ther***, v. 18, p. 54-60, 1995.

LIN, H. *Preanesthesics Considerations*. In: ***Farm Animal Anesthesia: Cattle, small ruminants, camelids, and pigs***. New Jersey: John Wiley & Sons, 1ª ed. 2022, Cap. 1, p. 1-16.

LIZARRAGA, I.; CHAMBERS, J. *Use of analgesics for pain management in sheep*. ***New Zealand Veterinary Journal***, v. 60, p. 87-94, 2012.

LORENA, S. E. R. S. *et al*. *Attitude of Brazilian veterinarians in the recognition and treatment of pain in horses and cattle*. ***Veterinary Anaesthesia and Analgesia***, v. 40, p. 1-9, 2013.

LUNA, S. P. L. Senciência e Dor. **Ciênc. vet. tróp**., Recife-PE, v. 11, p. 17-21, 2008.

MOHAMMAD, F. K.; ZANGANA, I. K.; ABDUL-LATIF, A. R. *Medetomidine sedation in sheep*. ***Journal of Veterinary Medicine Series***, v, 40, p. 328-331, 1993.

MURDOCH, F. R. *et al*. *Intraperitoneal medetomidine: a novel analgesic strategy for postoperative pain management in pregnant sheep*. ***Laboratory Animals***, v. 47, p. 66-70, 2013.

OLIVEIRA, A. R. *et al*. *Development and validation of the facial scale (FaceSed)*. **PLoS *One***, v. 16, 2021.

OLIVEIRA, A. R. *et al*. *Development, validation and reliability of a sedation scale in horses (EquiSed)*. ***Frontiers in Veterinary Science***, v. 8, 2021.

RAEKALLIO, M.; TULAMO, R. M.; VALTAMO, T. *Medetomidine-midazolam sedation in sheep*. ***Acta Veterinaria Scandinavica***, v. 39, n.1, p. 127-134, 1998.

RANKIN, D. C. Sedativos e Tranquilizantes. Em: GRIMM, K.A. *et al*. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2017. 5ª ed. Cap. 10, p. 577-610.

RIBEIRO, A. C. S. *et al*. Bem-estar animal nos procedimentos de produção in vivo de embriões na espécie ovina. **Rev Bras Reprod Anim**, v. 47, n. 2, p. 275-285, 2023.

RIEBOLD, T. W. Ruminantes. Em: GRIMM, K.A. *et al*. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2017. 5ª ed. Cap. 49, p. 906 -922.

RIZK, A. *et al*. *Effects of xylazine hydrochloride on hormonal, metabolic, and cardiorespiratory stress responses to lateral recumbency and claw trimming in dairy cows*. ***Journal of the American Veterinary Medical Association***, v. 240, n. 10, p. 1223-1230, 2012.

RYDER, M. L. *Sheep and man*. ***Antiquity***. *London: Duckworth*, v. 58, p. 142, 1984.
SAKAMOTO, H. *et al*. *The effects of xylazine on intrauterine pressure, uterine blood flow, maternal and fetal cardiovascular and pulmonary function in pregmant goats*. ***Journal of Veterinary Medical Science***, v. 58, n. 3, p. 211-217, 1996.

SALLES, H. O.; SANTOS, D. O.; SIMPLÍCIO, A. A. Superovulação em fêmeas caprinas pré-puberes e púberes da raça AngloNubiana. **Ciênc Anim**, v. 10, p. 137-138, 2000.

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

SHAH, Z.; DING, M. X.; Hu, M. L. *A review on the current use of alpha-2 agonists in small ruminants*. ***Kafkas Univ Vet Fak Derg***, v. 20, n. 4, p. 633-639, 2014.

SILVA, J. A.; ALBUQUERQUE, E. E.; ARAÚJO, A. L.; NETO, P. I. N. Anestesia em ruminantes. **Revista Brasileira de Buiatria – Clínica Cirúrgica**, v. 3, n. 2, 2021.

SILVA, N. E. O. F. *et al*. *Validation of the Unesp-Botucatu composite scale to assess acute postoperative abdominal pain in sheep* (USAPS). **PLos ONE**, v. 17, 2020.

SIMON, B. T. *et al*. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam following intravenous and intramuscular administration to sheep*. ***Am J Vet Res***, v. 78, n. 5, p. 539-549, 2017.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. Anticonvulsivantes. Em: **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. 7ª ed. Cap 16, p. 243 – 254.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. Tranquilizantes, Agonistas de alfa-2 adrenorreceptores e Relaxantes Musculares de Ação Central. Em: **Farmacologia**

Aplicada à Medicina Veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. 7ª ed. Cap 17, p. 255 – 266.

STEGMANN, G. F. *Observations on some cardiopulmonary effects of midazolam, xylazine and a midazolam/ketamine combination in the goat*. ***Tydskr. S. Afr. vet. Ver***, v. 70, p. 122-126, 1999.

TABET, A. F. Transferência intratubárica videolaparoscópica de embriões ovinos fertilizados *in vitro*. Tese de doutorado – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

UPTON, R. N.; MARTINEZ, A. M.; GRANT, C. *Comparison of the sedative properties of CNS 7056, midazolam, and propofol in sheep*. ***Br J Anaesth***, v. 103, p. 848-857, 2009.

VALVERDE, A.; DOHERTY, T. J. *Anesthesia and analgesia of ruminants*. In: FISH, R. E. *et al*. ***Anesthesia and analgesia in laboratory animals***. *London: Academic Press Elsevier*, p. 385-412, 2008.

WAGNER, M. C.; HECKER, K. G.; PANG, D. S. J. *Sedation levels in dogs*: *A validation study*. ***BMC Veterinary Research***, v. 13, p. 1-8, 2017.

WAITE, S. J., *et al*. *A Technical Note on the Effect of Sedatives on Rumen Motility in Sheep*. ***Preprint submitted to Small Ruminant Research***, 16 p., 2016.

WHITE K.; TAYLOR, P. *Anaesthesia in sheep*. ***In Practice***, v. 22, p. 126-135, 2000.

YAVUZ, Ü.; YENER, K.; ŞAHAN, A. *The effect of midazolam and its reversal flumazenil on sedative e cardiopulmonar variables in sheep*. ***Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi***, v. 27, p. 771 – 779, 2021.

4 CAPÍTULO II – PRODUÇÕES CIENTÍFICAS

EFEITO SEDATIVO DO MIDAZOLAM E SUA REVERSÃO COM FLUMAZENIL EM OVELHAS SANTA INÊS

Resumo

Objetivo Avaliar o efeito sedativo do midazolam e a recuperação dos animais com e sem reversão pelo antagonista flumazenil em ovelhas Santa Inês.

Desenho do estudo Ensaio clínico.

Animais Sete ovelhas (média de 47,5 ± 4,2).

Métodos Cada ovelha recebeu 0,6 mg/kg de midazolam intravenoso em dois ensaios, com intervalo de 14 dias, e todo o período de sedação foi registrado por duas câmeras. No primeiro momento, aos 20 minutos de sedação, as ovelhas do GF receberam 0,02 mg/kg de flumazenil. No segundo ensaio, as ovelhas do GC receberam aos 20 minutos de sedação uma injeção de solução de NaCl (0,9%) no mesmo volume administrado anteriormente de flumazenil. Continuaram a ser filmadas até quando retornassem ao comportamento mais próximo possível do basal T0. As imagens foram posteriormente analisadas e o nível de sedação pontuado baseado em uma escala de sedação.

Resultados Do total de ovelhas, 78,5% (11/14) obtiveram escore 2 ou 3, e 21,4% (3/14) atingiram apenas escore 1. Dos animais que receberam o reversor aos 20 minutos de sedação, todos já se encontravam em estação em menos de um minuto e meio. Já das ovelhas que receberam solução de NaCl (0,9%), 42,8% (3/7) se encontravam em estação, embora com ataxia moderada. 57,2% (4/7) que estavam em decúbito esternal ou lateral retornaram à posição anatômica, em média, aos 45 minutos. Não foram observados sinais de excitação paradoxal durante e após a sedação. Com ou sem reversão, 92,8% (13/14) se alimentaram imediatamente, enquanto uma que recebeu o reversor flumazenil se alimentou dois minutos após a oferta. A hipersalivação também foi observada em 92,8% (13/14) dos animais. Nenhuma ovelha retornou ao decúbito esternal, demonstrando apenas sinais de ataxia discreta, embora ainda alertas e com comportamento de fuga.

Conclusões e relevância clínica A administração única de midazolam isoladamente, em ovelhas Santa Inês, foi suficiente para resultar em moderado escore de sedação. O principal efeito adverso transitório observado foi a hipersalivação. A aplicação única de

flumazenil, na dose de 0,02 mg/kg por via intravenosa, foi suficiente para reverter totalmente os efeitos sedativos do midazolam em todos os animais. Conclui-se que o midazolam pode ser utilizado como agente sedativo em ovinos da raça Santa Inês com possibilidade de reversão total dos efeitos sedativos com flumazenil.
Palavras-chave benzodiazepínicos, bem-estar animal, escala de sedação, ovinos.

Introdução

Diversos procedimentos de rotina que envolvem dor em pequenos ruminantes, incluindo intervenções cirúrgicas (Yavuz *et al*., 2021) e reprodutivas (Gusmão *et al*., 2007; Fonseca, 2016), são comuns e demandam contenção química, relaxamento muscular e analgesia para sua execução com maior conforto e bem-estar (Seddighi *et al*., 2016).

Historicamente, os fármacos pertencentes ao grupo dos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos são a primeira escolha na sedação de ruminantes (Seddighi *et al*., 2016; Carregaro; Gehrcke, 2019; Silva *et al*., 2021; Yavuz *et al*., 2021; Lin, 2022). Apesar disso, sabe-se que esses medicamentos não são indicados para uso em ovinos, por poderem ocasionar edema pulmonar agudo, mesmo em doses clínicas (Bacon *et al*., 1998; Celly *et al*., 1999). Assim sendo, o mais recomendado é que sempre que possível sejam substituídos por outras classes farmacológicas, como fenotiazínicos, benzodiazepínicos e/ou opioides (Carregaro; Gehrcke, 2019).

O midazolam é um sedativo do grupo dos benzodiazepínicos que promove miorrelaxamento central, ação anticonvulsivante e ansiólise, sendo todos esses efeitos associados a mínimas alterações cardiorrespiratórias, o que confere excelente segurança (Seddighi *et al*., 2016; Carregaro; Gehrcke, 2019) e pode ser interessante em ovinos (Silva *et al*., 2021), possuindo, ainda, ação antinociceptiva nessa espécie (Kyles *et al*., 1995). Outra grande vantagem desse medicamento é a possibilidade de reversão dos seus efeitos com o antagonista flumazenil (Carregaro; Gehrcke, 2019).

O crescente interesse pela espécie ovina, principalmente relacionado às práticas de experimentação animal e às tecnologias de reprodução gera uma demanda por protocolos alternativos de sedação e anestesia (Adams; Mckinley, 2009; DiVicenti Jr *et al*., 2014).

Assim sendo, faz-se necessário o estudo dos efeitos sedativos de outros fármacos e suas associações, como forma alternativa de sedação em ovinos. Ademais, é importante vislumbrar um uso cada vez mais frequente dos instrumentos métricos de dor e sedação,

visto que alguns comportamentos e sinais demonstrados pelos animais – particularmente por espécies de produção – tendem a ser subjetivos. Portanto, o objetivo com este trabalho é descrever o efeito sedativo do midazolam utilizado isoladamente, e sua recuperação, com ou sem reversão por flumazenil, em ovelhas Santa Inês.

Material e métodos

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Agreste de Pernambuco, sob o protocolo CEUAUFAPE2024020531.

Foram selecionados 11 ovinos, fêmeas, da raça Santa Inês, em idade reprodutiva de um a cinco anos, provenientes da Fazenda Experimental da Universidade Federal Rural de Pernambuco (Garanhuns, Pernambuco, Brasil). Os indivíduos passaram por triagem clínica (exame clínico por Stockler *et al*., 2021) e laboratorial (hematócrito, leucograma, proteína plasmática total, ALT, AST, GGT e parasitológico de fezes) duas semanas antes do experimento. Das 11 ovelhas, apenas sete apresentaram-se em condições clínicas e laboratoriais para fazerem parte do estudo.

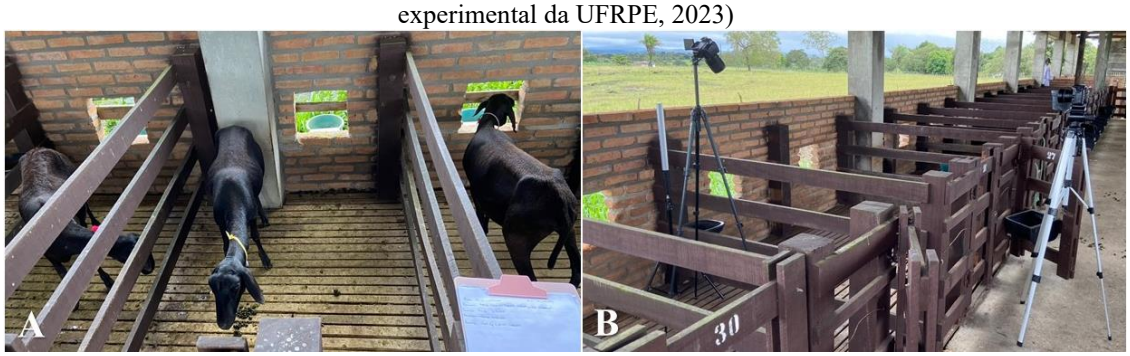
Foram formados dois grupos experimentais: grupo flumazenil (GF) e grupo controle (GC), com as sete ovelhas participando de ambos os grupos. O intervalo de realização do experimento entre os dois grupos foi de 14 dias, para permitir a total recuperação dos animais.

Dois dias antes do primeiro experimento, os sete animais foram separados dos demais e alocados no aprisco onde foi desenvolvido o estudo para adaptação ao local e aclimatação às condições ambientais, sendo colocados um ao lado do outro, em baias individuais de 2x2,43m (figura 1). Durante esse tempo, todos receberam alimentação à base de capim-elefante (*Pennisetum purpureum*) triturado e farelo de milho, em quantidade e frequência habituais à rotina, além de água *ad libitum*. Ao longo de todo o experimento (da triagem, coleta de exames, separação em baias até as sedações), a equipe que manipulou as ovelhas sempre foi a mesma, a fim de minimizar o estresse. O local de escolha tinha os mesmos elementos habitualmente presentes na rotina, com ruídos naturais do ambiente (maquinário, aves, asininos, outros ovinos e caprinos).

A pesagem ocorreu um dia antes do estudo, com pesos médios de 47,5 ± 4,2 kg, bem como a tricotomia da região de veias jugulares e a identificação por meio de fitas coloridas, para auxiliar a identificação à distância de cada ovelha. Os animais foram submetidos a jejum sólido de 12 horas, mantendo-se a água disponível *ad libitum* em quantidade habitual até duas horas antes da sedação.

No dia do experimento, uma hora antes da sedação, uma veia jugular externa de cada animal foi acessada com cateter 18G, fixado à pele, heparinizado (solução de 4 UI/mL)[1] e acoplado a um *plug* adaptador PRN. Duas câmeras profissionais (câmera 1, Nikon D7200; e câmera 2, Nikon D5200) com tripés foram posicionadas ao redor de uma das baias onde ocorreu o estudo (figura 1), próxima ao local onde as ovelhas estiveram alojadas, captando som e imagens por maior e menor proximidade. Nos dois momentos, sedação e reversão, cada animal foi filmado individualmente na baia de sedação, ao longo de cinco minutos antes da sedação (período basal ou T0), a fim de serem registrados comportamentos inerentes prévios à administração do sedativo (deambulação, movimentação, curiosidade, vocalização, posicionamento de olhos e orelhas, ausência de sialorreia, busca por alimentos).

Figura 1 - Local do experimento de sedação com midazolam em ovelhas Santa Inês (aprisco da Fazenda experimental da UFRPE, 2023)



A - Ovelhas em baias individuais para adaptação e aclimatação do ambiente antes de experimento de sedação com midazolam; B - Câmeras profissionais posicionadas para filmagem de sedação e reversão em ovelhas Santa Inês durante experimento (aprisco da Fazenda Experimental da UFRPE, 2023)

O critério de escolha da ordem da sedação de cada ovelha se deu da primeira que tivera a veia jugular acessada para a última, sendo individualmente levadas nos dados momentos para a baia de sedação. Na realização do GF, após o período de cinco minutos basais registrados, cada ovelha recebeu 0,6 mg/kg de midazolam (15 mg/3 mL)[2], por via intravenosa, ao longo de uma média de 15 segundos (Yavuz *et al*., 2021) administrados pela mesma pessoa, em silêncio, mediante mínima contenção física possível, que se retirava da baia imediatamente após o término da injeção (figura 2).

Todo o período de sedação foi registrado pelas câmeras, que eventualmente precisavam ser retiradas do tripé para serem mais bem posicionadas para obter as imagens de momentos nos quais as ovelhas estavam contra a luz, discretamente fora do alcance

[1] Hemofol® (5 000 UI/0,25 mL) - Cristália
[2] Midazolam (15 mg/3 mL) - TEUTO

das câmeras e/ou com a cabeça e pescoço em sentido contrário às câmeras, principalmente para captar detalhes como posicionamento dos olhos, movimentação da cabeça e orelhas e sialorreia. Para facilitar o acompanhamento e interpretação, os tempos (em minutos) foram divididos em T0 (pré-sedação), T5, T10, T15 e T20 (durante a sedação) e T25 e T30 (pós-reversão).

Aos 20 minutos de sedação (T20), as ovelhas do GF receberam 0,02 mg/kg de flumazenil (0,5 mg/5 mL)[3] por via intravenosa ao longo de uma média de 15 segundos, também administrados pela mesma pessoa, que se retirava imediatamente após o término da injeção, com o mínimo de manipulação e interação possíveis (figura 2).

Figura 2 - Sedação com midazolam e reversão com flumazenil em ovelhas Santa Inês (aprisco da Fazenda Experimental da UFRPE, 2023)



A - Administração *in bolus* de midazolam, por via intravenosa, em ovelha Santa Inês; B - Administração *in bolus* de flumazenil, por via intravenosa, em ovelha Santa Inês sedada com midazolam

Após a reversão, as ovelhas continuaram sendo filmadas até se colocarem em estação e retornarem aos comportamentos mais próximos de T0, quando era ofertada alimentação à base de capim-elefante triturado.

Já durante o segundo experimento, as ovelhas do GC, 14 dias depois, após nova pesagem também 24h antes da sedação, foram sedadas novamente com 0,6 mg/kg de midazolam intravenoso e receberam aos 20 minutos de sedação (T20), injeção intravenosa de NaCl a (0,9%) no mesmo volume administrado anteriormente de flumazenil, novamente realizada pela mesma pessoa, sob as mesmas condições de mínima manipulação e interação. As ovelhas continuaram sendo filmadas até o momento em que cada uma retornasse ao comportamento mais próximo possível do basal T0, quando também receberam alimentação.

A gravação compreendida entre sedação e reversão, das 14 ovelhas ao todo, teve um total de aproximadamente 15 horas. Os objetivos com as imagens incluíram não

[3] Flumazenil (0,5 mg/5 mL) - União Química

manter observadores próximos às ovelhas antes e durante a sedação, a fim de reduzir o estresse e interferência, assim como a possibilidade de rever as imagens (principalmente de perto) e captar o máximo de detalhes e precisão nos tempos e escores de sedação. Os vídeos foram separados por experimento (com e sem reversão), por ovelha (identificadas por número e cor), por momento (pré-sedação, sedação, reversão e pós-reversão) e por câmera (perto ou longe). A análise dos vídeos foi feita pelos próprios autores, observando e tomando nota das características pré-sedação (comportamento, curiosidade, atenção aos observadores, vocalização), bem como cronometrando e anotando cada evento durante e após a sedação (tempos de administração dos fármacos, início de efeitos, pico de ação, decúbito, ataxia, sialorreia, alimentação, entre outros).

A avaliação da sedação se deu por meio da escala descrita por Carregaro e Gehrcke (2019), observada no quadro 1.

Quadro 1 - Escala de sedação utilizada para pequenos ruminantes

Escores de sedação	Sinais e comportamentos
Ausência de sedação – 0	Sem alterações posturais ou comportamentais, comportamento de fuga e animal curioso
Sedação leve – 1	Ptose palpebral, abaixamento de cabeça e ataxia em grau leve com diminuição do interesse pelo avaliador
Sedação moderada – 2	Ataxia e abaixamento de cabeça intensos, relutância em se movimentar e possível decúbito esternal com indiferença ao meio
Sedação severa – 3	Decúbito lateral, sem resposta à estímulos externos, alteração no padrão respiratório

Fonte: Carregaro e Gehrcke (2019)

Apesar de haver outras escalas disponíveis na literatura descritas para sedação de ovinos – embora nenhuma validada, a escala escolhida foi a que mais se aproximou das características apresentadas pelas ovelhas no presente estudo mediante a sedação com o midazolam, haja vista que as demais escalas foram desenvolvidas sob sedação com agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos.

Análise estatística

Para os dois grupos, que receberam o antagonista flumazenil e solução de NaCl (0,9%), utilizou-se a análise descritiva; o teste de Shapiro-Wilk, com objetivo de verificar se os dados aderiram à curva normal, sendo assim escolhido o teste não paramétrico de W-Wilcoxon de comparação de grupos para amostras pareadas, assumindo como significativos os valores de $p < 0,05$. Os dados foram tabulados em planilha do Microsoft Excel® e, para aplicação do teste de comparação, foi utilizando o programa Jamovi 2.3.

Resultados

O tempo médio de administração do midazolam foi de 15 segundos. O início dos efeitos, considerado mediante a observação dos primeiros sinais de ataxia após o término da administração do sedativo, teve média de 17 segundos na primeira administração; e média de 11 segundos na segunda ocasião.

Do total de ovelhas, considerando os dois momentos, 78,5% (11/14) obtiveram grau moderado de sedação, com escore 2 ou 3, e 21,4% (3/14) atingiram apenas escore 1 (figuras 3, 4, 5 e 6).

Figura 3 - Ovelhas Santa Inês apresentando escore 0 de sedação com midazolam (GF, ou grupo flumazenil)



Figura 4 - Ovelhas Santa Inês apresentando escore 1 de sedação com midazolam (GC, ou grupo controle)



Figura 5 - Ovelhas Santa Inês apresentando escore 2 de sedação com midazolam (GF, ou grupo flumazenil)



Figura 6 - Ovelhas Santa Inês apresentando escore 3 de sedação com midazolam (GF, ou grupo flumazenil)



Os escores obtidos ao longo dos 20 minutos de sedação, e pelos cinco ou 10 minutos após a administração do reversor ou solução de NaCl (0,9%), podem ser observados nas tabelas 1 e 2. Duas ovelhas (14,2% - 2/14) chegaram a atingir o decúbito lateral durante, em média, três minutos, caracterizando escore 3.

Tabela 1 - Escores de sedação (0-3) de ovelhas Santa Inês sedadas com midazolam e com reversão por flumazenil

	Ovelha 1	**Ovelha 2**	**Ovelha 3**	**Ovelha 4**	**Ovelha 5**	**Ovelha 6**	**Ovelha 7**
T0	0	0	0	0	0	0	0
T5	2	2	2	1	2	2	2
T10	2	2	2	2	2	2	2
T15	2	2	2	2	2	3	2
T20*	2	2	3	2	2	3	2
T25**	0	0	0	0	0	0	0

*Momento de administração do reversor flumazenil
**Cinco minutos após administração do reversor flumazenil

Tabela 2 - Escores de sedação de ovelhas Santa Inês sedadas com midazolam e sem reversão por flumazenil

	Ovelha 1	**Ovelha 2**	**Ovelha 3**	**Ovelha 4**	**Ovelha 5**	**Ovelha 6**	**Ovelha 7**
T0	0	0	0	0	0	0	0
T5	2	1	1	2	1	2	2
T10	2	1	1	2	1	2	2
T15	2	1	1	2	1	2	2
T20*	2	1	1	2	1	2	2
T25**	2	1	1	2	0	2	2
T30***	2	1	1	0	0	2	2

*Momento de administração da solução de NaCl (0,9%)
**Cinco minutos após administração da solução de NaCl (0,9%)
***10 minutos após administração da solução de NaCl (0,9%)

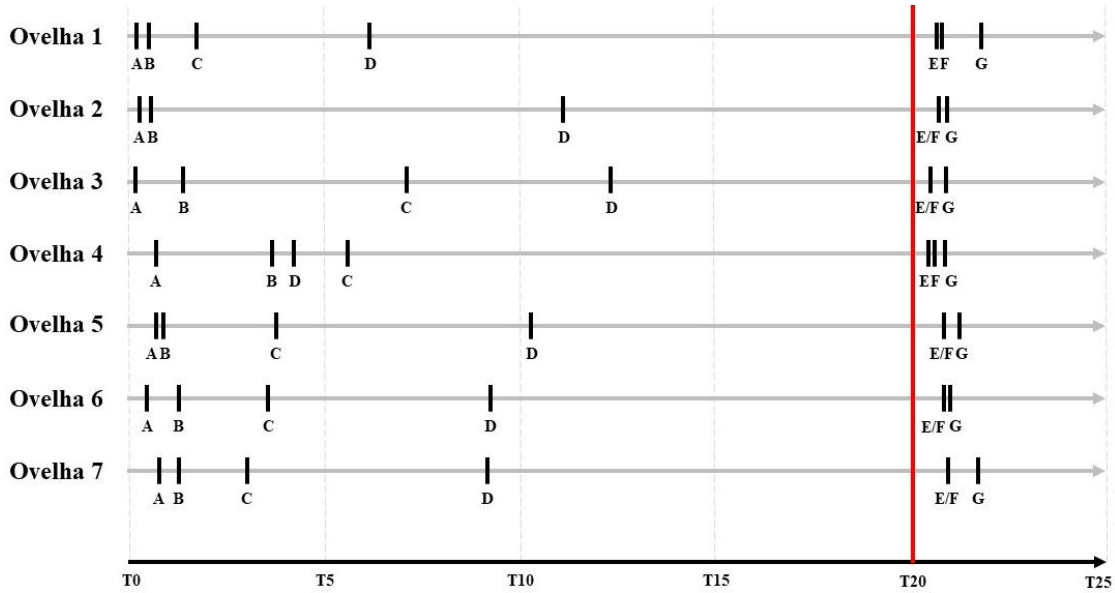
No primeiro ensaio, o pico de ação, considerado o escore máximo de sedação observado ao longo dos 20 minutos, foi observado, em média, aos oito minutos. Já no segundo, em média, aos quatro minutos. Nesse momento, três ovelhas mantiveram-se apenas no escore 1 do começo ao fim do período de observação, ao longo de uma hora.

Das ovelhas que receberam o reversor flumazenil aos 20 minutos de sedação, 71,4% (5/7) já se encontravam em estação em menos de um minuto pós-aplicação, e 28,5% (2/7) com menos de um minuto e meio, movimentando-se com ataxia muito discreta, embora curiosas, vocalizando pouco e alertas aos observadores, com comportamento de fuga.

Já das sete ovelhas que receberam solução de NaCl (0,9%) aos 20 minutos de sedação, três não se encontravam em decúbito, mas em estação, embora com ataxia moderada. As outras quatro que estavam em decúbito esternal ou lateral retornaram à posição anatômica entre 35 minutos e uma hora e cinco minutos após a administração da sedação, com média de 45 minutos.

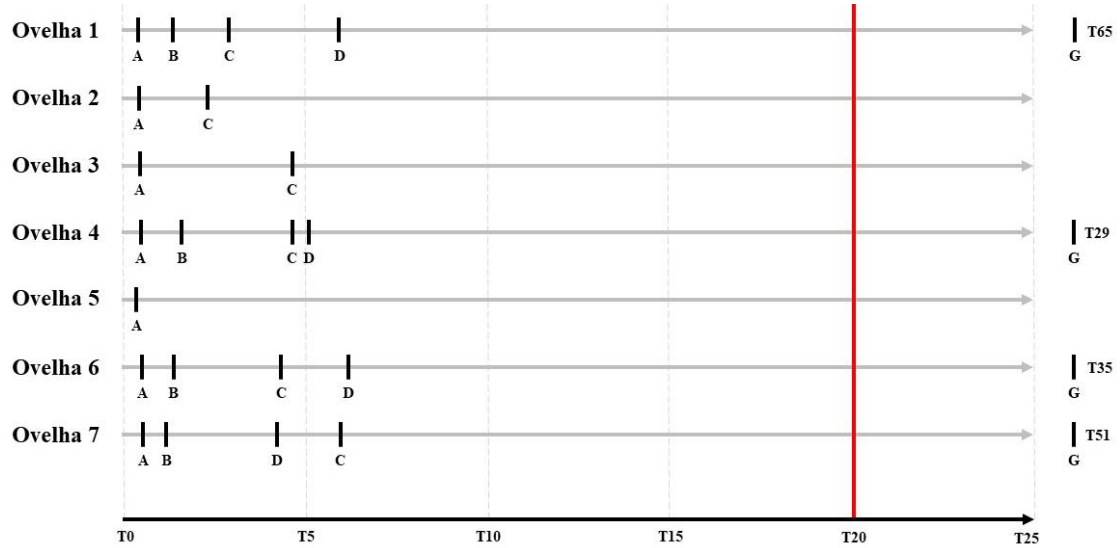
O resumo dos principais eventos observados ao longo dos 20 minutos de sedação (início dos efeitos, pico de ação, decúbito esternal, início da sialorreia) e dos primeiros cinco minutos após a administração do flumazenil ou da solução de NaCl (0,9%) (início dos efeitos, retorno ao decúbito esternal, retorno à estação), encontram-se nas figuras 7 e 8.

Figura 7 - Linha do tempo com principais eventos ocorridos durante a sedação com midazolam e pós-reversão com flumazenil em ovelhas Santa Inês



A - início dos efeitos (midazolam); B - decúbito esternal; C - sialorreia; D - pico de ação; E - início dos efeitos (flumazenil); F - retorno ao decúbito esternal; G - retorno à estação

Figura 8 - Linha do tempo com principais eventos ocorridos durante a sedação com midazolam e pós-administração de solução de NaCl (0,9%) em ovelhas Santa Inês



A - início dos efeitos (midazolam); B - decúbito esternal; C - sialorreia; D - pico de ação; E - início dos efeitos (solução de NaCl 0,9%); F - retorno ao decúbito esternal; G - retorno à estação

O GF e o GC apresentaram diferença ($p < 0,05$) com relação ao retorno ao basal, após a administração do flumazenil ou solução de NaCl (0,9%). Os resultados quanto à orientação no tempo, em minutos, da recuperação dos animais com ou sem reversão, estão apresentados na tabela 3. O tempo médio utilizado, com e sem reversão, foi de 0,86 ± 0,15 min e 45,2 ± 4,3 min, respectivamente. Verifica-se que o tempo, em minutos, de

recuperação anestésica com flumazenil foi bem menor em relação ao sem reversão pelo antagonista flumazenil, havendo significativa diferença entre os dos grupos (figura 9).

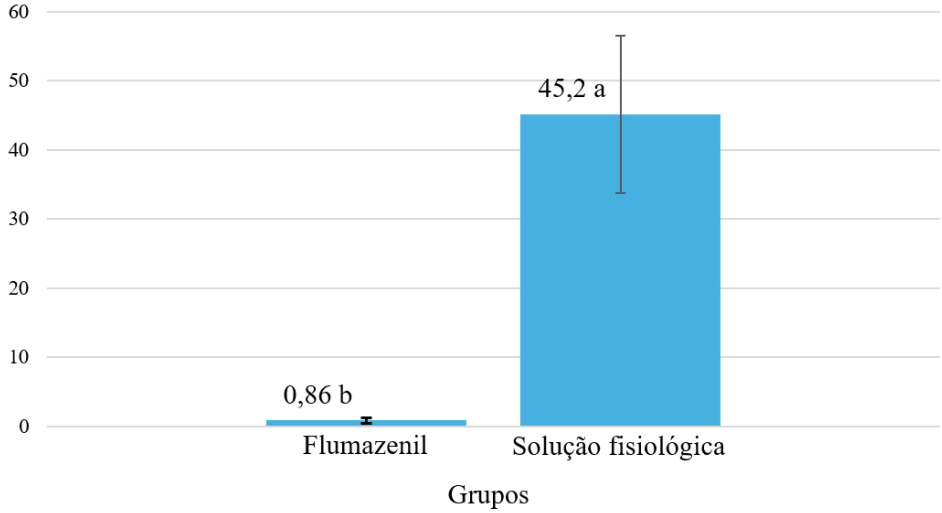
Tabela 3 - Tempos (em minutos) da recuperação das ovelhas sedadas com midazolam com e sem reversão pelo antagonista flumazenil

Variante	Flumazenil (min)	Grupo controle (min)
Média	0.86[a]	45.2[b]
Erro-padrão da média	0.15	4.30
Mediana	0.76	45.0
Desvio-padrão	0.39	11.4
Mínimo	0.41	29.3
Máximo	1.40	65.0
W de Shapiro-Wilk	0.88	0.94
p Shapiro-Wilk	0.26	0.66

Letras diferentes na mesma linha indicam que $p < 0,05$.

Também se observa que o grupo com antagonista flumazenil apresentou maior variabilidade relativa nos valores de tempo, em minutos, da recuperação dos animais (coeficiente de variação – CV% = 45,24%), enquanto o grupo controle apresentou o valor de CV% igual a 25,22%, apesar do valor do desvio-padrão (0,39 min) do grupo com antagonista ser menor em relação ao grupo controle (11,40 min).

Figura 9 - Resultado das comparações entre os valores médios dos tempos, em minutos, da recuperação de ovelhas sedadas com midazolam com ou sem reversão pelo antagonista flumazenil



Médias seguidas de letras diferentes diferem entre si pelo teste não paramétrico de W-Wilcoxon ao nível de significância de 5%.

Não foram observados sinais de agitação ou excitação paradoxal (como vocalização excessiva, piloereção, rolar no chão) durante e após a sedação, tampouco depois da administração do reversor ou solução de NaCl (0,9%).

A hipersalivação (figura 10) foi observada em 92,8% (13/14) dos animais, com início variável entre os indivíduos, entre 51 segundos a sete minutos (média de três minutos), reduzindo os níveis gradativamente, embora em algumas ovelhas tenha-se mantido até o final da sedação, antes da reversão.

Figura 10 - Sialorreia em ovelhas Santa Inês sedadas com midazolam



Tanto as ovelhas que receberam o agente reversor, quanto as que receberam solução de NaCl (0,9%), ao colocarem-se em estação, não retornaram ao decúbito esternal durante o período de observação pós-reversão, de 15 minutos. Também não demonstraram sinais de ataxia relevante durante o retorno da movimentação, colocando-se em pé assim que possível e já deambulando apenas com ataxia muito discreta, mostrando-se curiosas e com comportamento de fuga.

Com relação à alimentação após a sedação, 92,8% (13/14) das ovelhas se alimentaram imediatamente após a oferta de capim-elefante triturado, enquanto uma que recebeu o reversor flumazenil (ovelha 2) se alimentou dois minutos após a oferta.

Discussão

Apesar de disponíveis para variadas espécies, a quantidade de escalas de sedação validadas é reduzida, encontrando-se apenas para a espécie canina (Wagner *et al*., 2017) e equina (Oliveira *et al*., 2021[a]; Oliveira *et al*., 2021[b]) até o momento. Especificamente

sobre ovinos, atualmente existem escalas validadas apenas para avaliação da dor (Silva *et al*., 2020), e algumas escalas encontradas na literatura não validadas para sedação. Porém, em grande maioria, tais escalas de sedação foram desenvolvidas para intervenções sob efeito de agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos, como xilazina ou medetomidina (Kästner *et al*., 2003; Carroll *et al*., 2005; Murdoch *et al*., 2013; Chevalier *et al*., 2014), além de terem sido utilizadas outras raças que não a Santa Inês, como Swiss White Alpine (Kästner *et al*., 2003) e Awassi (Yavuz *et al*., 2021). Com o uso de midazolam, foi relatada uma escala para sedação em caprinos (Abu-Ahmed, 2013).

Diante das imagens das gravações da sedação das ovelhas Santa Inês, foi possível observar comportamentos e características físicas com detalhes ao longo de todo tempo de sedação com o midazolam. Destaca-se os olhos fechados em todas as ovelhas que atingiram pelo menos escore 2 de sedação, não relatados em nenhuma das escalas supracitadas, mas apenas ptose palpebral (DeRossi *et al*., 2012; Abu-Ahmed, 2013). Quando em decúbito esternal, observou-se que nenhuma ovelha conseguiu manter a cabeça erguida, como relatado que pode acontecer por Kästner *et al*. (2003).

A escala foi escolhida devido à proximidade entre os descritores relatados na literatura e os observados nas ovelhas Santa Inês sedadas com midazolam na ocasião (quadro 2). Yavuz *et al*. (2021) utilizaram a escala descrita por Carroll *et al*. (2005), na qual há utilização de pistola de brinquedo para testar o nível de sedação, recurso não utilizado pelos autores do presente estudo.

Quadro 2 - Características relatadas em literatura durante sedação em pequenos ruminantes comparadas às observadas em sedação de Ovelhas Santa Inês com midazolam.

	Descritores	**Relatados**	**Observados**
Decúbito	Estação	+	+
	Decúbito esternal	+	+
	Decúbito lateral	+	+
Olhos	Ptose palpebral	+	+
	Olhos fechados	-	+
Posicionamento de cabeça	Autonomia de cabeça/Cabeça erguida	+	+
	Queda discreta de cabeça	+	+
	Queda moderada de cabeça	+	+
	Queda acentuada (incapaz de sustentar a cabeça)	+	+
Relutância	Tentativas de atingir decúbito esternal	+	+
	Tentativas de atingir estação	-	+
Movimentos	Movimentos de cabeça e orelhas reduzidos	-	+
	Movimentos de cabeça e orelhas ausentes	-	+
Ataxia	Discreta	+	+
	Moderada	+	-
Diversos	Língua exposta	-	+
	Vocalização	-	+
	Desinteresse pelo observador/câmera	+	+

+ presente; - ausente

Apesar de não ser objetivo do trabalho, as expressões faciais das ovelhas chamaram a atenção dos autores, também em virtude das imagens gravadas, que puderam ser assistidas várias vezes. Os traços observados em face (olhos, boca, posição de língua e orelhas) refletiam o grau de relaxamento demonstrado pelos animais por meio do decúbito e posicionamento de cabeça e pescoço, além da pouca ou nenhuma alteração durante a presença dos observadores para administração do antagonista ou solução de NaCl (0,9%), por exemplo. As expressões faciais têm sido muito utilizadas para avaliação e reconhecimento da dor na espécie ovina (Silva *et al*., 2020), já que esses animais também demonstram emoções por meio da face. Nesse caso, as ovelhas não pareciam estar incomodadas, desconfortáveis ou relutantes, mas de fato relaxadas e alheias ao ambiente, embora não tenham sido estimuladas de forma expressiva durante o experimento, como Carroll *et al*. (2005) fizeram ao utilizarem disparos de pistolas de brinquedo a certa distância da cabeça das cabras para determinação do escore de sedação e postura.

A determinação do grau de sedação prévia ao início do procedimento é importante para que seja possível estabelecer a melhor dose, associação de fármacos e momento para início da intervenção de forma individual, já que cada situação demanda um nível de insensibilidade diferente e pode ocorrer variação intrínseca ao indivíduo. Os instrumentos métricos padronizam os sinais apresentados pelos animais, norteando o operador durante a avaliação da sedação. Não foram encontrados em literatura dados de escalas desenvolvidas para sedação de ovinos com benzodiazepínicos, tampouco estudos utilizando benzodiazepínicos para sedação de ovelhas Santa Inês no Brasil, mas apenas agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos (Alonso, 2016).

O potencial efeito paradoxal da sedação com midazolam isoladamente em animais hígidos, à despeito de ser mencionado por alguns autores (Raekallio, 1998; Seddighi; Doherty, 2016), não fora observado por Yavuz *et al*. (2021), mas sim sedação profunda nos primeiros cinco minutos pós-administração em todos os animais. Simon *et al*. (2017) também relatam sedação profunda em cinco das oito ovelhas sedadas com 0,5 mg/kg de midazolam IV. Neste estudo, nenhuma ovelha apresentou sinais de excitação, mesmo as que obtiveram apenas sedação discreta. Essa diferença entre potenciais sedativos mesmo em doses equivalentes pode ser devida a algum fator intrínseco relacionado à raça, já que o estudo citado utilizou animais da raça Awassi; ou mesmo à metodologia, relacionado ao manejo e estresse, já que Yavuz *et al*. (2021) realizaram um período de adaptação de um

mês antes do experimento, enquanto o presente estudo, utilizou-se de apenas 15 dias prévios para adaptação e aclimatação.

As doses escolhidas para este estudo foram baseadas nas utilizadas por Yavuz *et al*. (2021), que por sua vez, inspiraram-se em estudos preliminares (Kyles *et al*., 1995; Stegmann, 1999; Stegmann; Bester, 2001; Dzikiti *et al*., 2009; Simon *et al*., 2017), sendo a dose de 0,6 mg/kg de midazolam e 0,02 mg/kg de flumazenil consideradas altas para a espécie.

A hipersalivação foi o principal efeito colateral observado em quase todas as ovelhas (exceto na ovelha 2 no GF), mesmo nas que obtiveram apenas escore 1 de sedação, com início variável). A quantidade de saliva em ovinos adultos foi relatada como sendo de seis a 16 litros em 24 horas (Kay, 1960) e, de fato, as ovelhas sedadas permaneceram em salivação profusa ainda sob sedação. Apesar das imagens de alta definição da sedação e sendo possível visualizar as marcas da salivação no piso de madeira da baia, o fato da maioria das ovelhas apresentar intenso abaixamento de cabeça, a ponto de não conseguirem sustentá-la e, por isso, encostá-la no chão, dificultou a determinação precisa de redução gradual ou manutenção da sialorreia apresentada inicialmente. Mesmo os animais que não atingiram decúbito esternal/lateral apresentaram esse quadro de hipersalivação – à exceção de apenas um indivíduo. Após administração do flumazenil, as ovelhas já retornavam ao decúbito esternal ou estação sem sinais de salivação, enquanto as que retornavam à esternal ou estação sem reversor ainda permaneciam com sialorreia mais discreta e em gradual redução. Os animais pareceram tolerar bem a condição, não demonstrando sinais de desconforto, engasgo ou mesmo aspiração de conteúdo.

Após se colocarem novamente em estação depois da administração do antagonista, quatro ovelhas não mais apresentaram sialorreia, enquanto três apresentaram redução visível, mantendo salivação muito discreta ao longo do período de observação, de um minuto, quando em seguida era ofertada alimentação. Apenas um dos animais, na ocasião da reversão, alimentou-se dois minutos após a oferta, enquanto as demais aceitaram o alimento imediatamente à oferta. Em contrapartida, Yavuz *et al*. (2021) observaram esse sinal de salivação em todas as ovelhas em ambos os grupos, com maior expressão nos primeiros 10 minutos e redução gradual. Simon *et al*. (2017) também observaram sialorreia em quatro das seis ovelhas sedadas com midazolam.

O antagonismo de agentes sedativos é uma possibilidade e deve ser levado em consideração durante a escolha do agente ou protocolo de sedação/anestesia. Yavuz *et al*.

(2021) obtiveram reversão dos efeitos de sedação profunda do midazolam em menos de um minuto após a administração de flumazenil (animais em pé), assim como Kyles *et al*. (1995), Upton *et al*. (2009) e Simon *et al*. (2017). Já nas ovelhas deste estudo, a reversão total dos efeitos sedativos se deu em menos de um minuto e meio em todos os animais. Tal eficácia no efeito do flumazenil pode ser devida à alta afinidade do antagonista pelos receptores de benzodiazepínicos (Heniff *et al*., 1997). É sabido que, devido ao período de ação mais curto do flumazenil quando comparado ao midazolam, pode haver re-sedação dos animais (James *et al*., 1999; Seelhammer *et al*., 2017). Durante o período de observação das ovelhas fora das câmeras ao longo do restante do dia, não foi observado comportamento relacionado à repetição da sedação. Alguns animais entraram novamente em decúbito esternal, porém sem sialorreia, ptose palpebral, abaixamento de cabeça ou quaisquer outros sinais que indicassem efeito sedativo, senão apenas a manifestação do decúbito natural à espécie, levantando-se e apresentando comportamento de fuga na presença dos observadores. Yavuz *et al*. (2021) também não tiveram esse efeito qualquer uma das ovelhas do estudo.

No caso dos animais que receberam solução de NaCl (0,9%) em lugar do antagonista, Yavuz *et al*. (2021) relatam sinais de agitação discreta em duas ovelhas, enquanto neste estudo não houve essa manifestação em nenhum animal. No que diz respeito à possibilidade de reversão também dos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos, há relatos da insuficiência do reversor (Doherty *et al*., 1986), embora em outras raças de ovelhas, além da presença e alguns sinais de agitação, no caso de ovelhas Santa Inês (Alonso, 2016).

Corroborando com o estudo de Yavuz *et al*. (2021), é necessário desenvolver estudos com maior número de animais. Além disso, em ambos os estudos, não houve comparação dos efeitos do benzodiazepínico associado a outras classes farmacológicas, como opioides ou agentes dissociativos, o que caracterizaria uma anestesia multimodal e seria o ideal para procedimentos invasivos.

Conclusões e relevância clínica

A administração única de midazolam isoladamente foi suficiente para resultar em escore moderado de sedação. A aplicação única de flumazenil foi suficiente para reverter totalmente os efeitos sedativos do midazolam. Conclui-se que o midazolam pode ser utilizado como agente sedativo em ovinos da raça Santa Inês, sendo necessários com diferentes doses e associações de fármacos, a fim de explorar o sinergismo farmacológico e potencializar a sedação, além de incrementar a analgesia. Já a utilização do flumazenil

é eficiente para encurtar o período de sedação com midazolam em ovelhas Santa Inês, com vantagens adicionais de despertar espontâneo sem reversão não associado a ataxia, excitação, agitação ou relutância no retorno das atividades inerentes à espécie, como movimentação e alimentação.

Agradecimentos

Agradecemos à CAPES pelo fomento e incentivo à pesquisa, além da disponibilização dos periódicos consultados. À Clínica de Bovinos de Garanhuns e à Fazenda Experimental da UFRPE por cederem os animais para o estudo e por todo apoio e suporte. Ao GERD (Grupo de Estudos em Ruminantes Domésticos) por toda colaboração durante a pesquisa. A todos que contribuíram de forma direta ou indireta.

Conflito de interesses

Declaramos não haver conflito de interesses por parte dos autores.

Referências

ABU-AHMED, H. *Sedative and hematobiochemical effects of midazolam and midazolam-ketamine combination in baladi goats*. ***Global Veterinaria***. v. 10, p. 742-747, 2013.

ADAMS, D. B.; MCKINLEY, M. *The sheep*. **ANZCCART *Humane Science***, v. 9, p. 1-13, 2009.

ALONSO, D. C. Avaliação hemodinâmica e respiratória em ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina antagonizada com atipameloze. Tese de doutorado – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

BACON, P. J. *et al*. *Impairment of gas exchange due to alveolar oedema during xylazine sedation in sheep; absence of a free radical mediated inflammatory mechanism*. ***Res in Veterinary Science***, v. 65, p. 71-75, 1998.

CARROLL, G. L. *et al*. *Effect of medetomidine and its antagonismo with atipamezole on stress-related hormones, metabolites, physiologic responses, sedation, and mechanical threshold in goats*. ***Veterinary anaesthesia and analgesia***, v. 32, p. 147-157, 2005.

CHEVALIER, H. M.; PROVOST, P. J.; KARAS, A. Z. *Effect of caudal epidural xylazine on intraoperative distress and post-operative pain in Holstein heifers*. ***Veterinary anaesthesia and analgesia***, v. 31, p. 1-10, 2004.

CELLY, C. S. *et al*. *Cardiopulmonary effects of clonidine, diazepam and the peripheral α2 adrenoceptor agonist ST-91 in conscious sheep*. ***J Vet Pharmacol Ther***, v. 20, p. 472-478, 1997.

CELLY, C. S. *et al*. *Histopathologic alterations induced in the lungs of sheep by use of alpha 2-adrenergic receptor agonists*. ***American Journal of Veterinary Research***, v. 60, n. 2, p. 154-161, 1999.

DEROSSI, R. *et al*. *Thoracic epidural analgesia via the lumbosacral approach using multiport catheters with a low concentration of bupivacaine and morphine in sheep*. ***Veterinary Anaesthesia and Analgesia***. v. 39, p. 306-314, 2012.

DI VINCENTI, Jr. L.; WESTCOTT, R. L. C. *et al*. *Sheep (Ovis aries) as a model for cardiovascular surgery and management before, during, and after cardiopulmonary bypass*. ***J Am Assoc Lab Anim Sci***, v. 53, p. 439-448, 2014.

DZIKITI, T. B., *et al*. *Sedative and cardiopulmonary effects of acepromazine, midazolam, butorphanol, acepromazine-butorphanol and midazolam-butorphanol on propofol anaesthesia in goats*. ***Tydskr. S. Afr. Vet. Ver***. v. 80, p. 10-16, 2009.

HENIFF, M. S. *et al*. *Comparison of routes of flumazenil administration to reverse midazolam-induced respiratory depression in a canine model*. ***Acad Emerg Med***, v. 4, 1997.

JAMES, S. B. *et al*. *Immobilization of babirusa (Babyrousa babyrussa) with xylazine and tiletamine/zolazepam and reversal with yohimbine and f lumazenil*. **J Zoo Wildl Med**, v. 30, p. 521-525, 1999.

KÄSTNER, S. B. R, *et al*. *Pharmacokinetics and sedative effects of intramuscular medetomidine in domestic sheep.* ***J. Vet. Pharmacol. Therap***, v. 26, p. 271-276, 2003.

KAY, R. *The rate of flow and composition of various salivary secretion in sheep and calves*. ***The Journal of Physiology***, v. 150, p. 515–537, 1960.

KYLES, A. E.; WATERMAN, A. E.; LIVINGSTON, A. *Antinociceptive activity of midazolam in sheep*. ***J. Vet Pharmacol Ther***, v. 18, p. 54-60, 1995.

LIN, H. *Preanesthesics Considerations*. In: ***Farm Animal Anesthesia: Cattle, small ruminants, camelids, and pigs***. New Jersey: John Wiley & Sons, 1ª ed. 2022, Cap. 1, p. 1-16.

MURDOCH, F. R.; MAKER, G. L.; NITSOS, I.; POLGLASE, G. R.; MUSK, G. C. *Intraperitoneal medetomidine: a novel analgesic strategy for postoperative pain management in pregnant sheep.* ***Laboratory Animals***, v. 47, p. 66-70, 2013.

OLIVEIRA, A. R. *et al*. *Development and validation of the facial scale (FaceSed)*. **PLoS *One***, v. 16, 2021.

OLIVEIRA, A. R. *et al*. *Development, validation and reliability of a sedation scale in horses (EquiSed)*. ***Frontiers in Veterinary Science***, v. 8, 2021.

RAEKALLIO, M.; TULAMO, R. M.; VALTAMO, T. *Medetomidine-midazolam sedation in sheep*. ***Acta Veterinaria Scandinavica***, v. 39, n.1, p. 127-134, 1998.

STOCKLER, R. M. *et al*. *Physical examination, handling, and restraint of sheep, goats, and cervids*. In: PUGH, D. G. *et al*. ***Sheep, Goat, and Cervid Medicine***. v. 3, p. 14-40, 2021.

SEELHAMMER, T. G. *et al*. *The use of flumazenil for benzodiazepine associated respiratory depression in postanesthesia recovery: risks and outcomes*. ***Braz J Anesthesiol***, v. 68 p. 329-335, 2018.

SILVA, N. E. O. F. *et al*. *Validation of the Unesp-Botucatu composite scale to assess acute postoperative abdominal pain in sheep* (USAPS). **PLos ONE**, v. 17, 2020.

SIMON, B. T. *et al*. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam following intravenous and intramuscular administration to sheep*. ***Am J Vet Res***, v. 78, p. 539-549, 2017.

STEGMANN, G. F. *Observations on some cardiopulmonary effects of midazolam, xylazine and a midazolam/ketamine combination in the goat*. ***Tydskr. S. Afr. vet. Ver***, v. 70, p. 122-126, 1999.

UPTON, R. N.; MARTINEZ, A. M.; GRANT, C. *Comparison of the sedative properties of CNS 7056, midazolam, and propofol in sheep*. ***Br J Anaesth***, v. 103, p. 848-857, 2009.

WAGNER, M. C.; HECKER, K. G.; PANG, D. S. J. Sedation levels in dogs: A validation study; BMC Veterinary Research, v. 13, p. 1-8, 2017.

YAVUZ, Ü.; YENER, K.; ŞAHAN, A. *The effect of midazolam and its reversal flumazenil on sedative e cardiopulmonar variables in sheep*. ***Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi***, v. 27, p. 771 – 779, 2021.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A administração única de midazolam isoladamente, na dose de 0,6 mg/kg por via intravenosa, em ovelhas Santa Inês, é suficiente para resultar em escore 2 de sedação, em escala de 0 a 3. O principal efeito adverso transitório foi a hipersalivação, bem tolerada pelos animais.

A aplicação única de flumazenil, na dose de 0,02 mg/kg, por via intravenosa, é suficiente para reverter totalmente os efeitos sedativos do midazolam em ovinos da raça Santa Inês. Adicionalmente, a reversão não foi acompanhada de efeitos adversos como ataxia, excitação, agitação ou relutância no retorno das atividades inerentes à espécie, como movimentação e alimentação.

As escalas de sedação de ovinos disponíveis atualmente em literatura, à despeito de não serem validadas, também não refletiram o grau e qualidade da sedação de ovelhas Santa Inês sedadas com midazolam. É necessário desenvolver e validar escalas de sedação para ovinos para sua utilização na rotina clínica, seja com agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos, benzodiazepínicos ou quaisquer outras classes de sedativos.