

ESTUDO COMPARATIVO DA ATIVIDADE ANESTÉSICA DO TIOPENTAL, PROPOFOL, DIAZEPAM E CETAMINA EM JUNDIÁS (RHAMDIS QUOLEN)

Adriane Erbice Bianchini¹

Guerino Bandeira Junior²

Quelen Iane Garlet³

Bernardo Baldisserotto⁴

Resumo:

Os anestésicos são utilizados na aquicultura para melhorar o bem-estar dos animais e por isso estudos nesta área cresceram muito nos últimos anos. O propofol, cetamina, tiopental e diazepam são fármacos já utilizados na clínica médica e veterinária, portanto podem apresentar resultados satisfatórios para uso na aquicultura. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi comparar os efeitos anestésicos do propofol, cetamina, tiopental e diazepam em jundiás (*Rhamdia quelen*). Os animais (n=10 por grupo) foram colocados em aquário com 1 litro de água com os anestésicos dissolvidos nas concentrações desejadas (propofol 2,5 mg/L, cetamina 400 mg/L, tiopental 50 mg/L e diazepam 150 mg/L) e observados até atingiram o estágio da anestesia ou após um período máximo de 30 min. Após, os peixes foram colocados em aquários sem anestésicos até a recuperação completa ou por o período máximo de 30 min. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Bem-estar dos Animais da Universidade Federal de Santa Maria (processo nº 074/2014). O tiopental foi o anestésico que levou maior tempo para alcançar o estágio de anestesia ($1273,10 \pm 60,71$ s). Já o propofol e a cetamina foram os que causaram indução anestésica mais rapidamente ($305,30 \pm 44,37$ s, $400,00 \pm 26,09$ s, respectivamente). Em relação a recuperação foi os animais anestesiados com o diazepam que apresentaram recuperação mais rápida ($593,87 \pm 42,99$ s). De acordo com esses resultados, com exceção do tiopental, todos os anestésicos apresentam tempos de indução anestésica satisfatórios, sendo o diazepam o mais indicado quando se busca um fármaco com rápida recuperação.

Palavras-chave: PEIXES, ANESTÉSICOS, JUNDIÁS

Modalidade de Participação: Pesquisador

**ESTUDO COMPARATIVO DA ATIVIDADE ANESTÉSICA DO TIOPENTAL, PROPOFOL,
DIAZEPAM E CETAMINA EM JUNDIÁS (RHAMDIA QUELEN)**

¹ Aluno de pós-graduação. josianeerbicebianchini@gmail.com. Autor principal

² Aluno de pós-graduação. guerinobandeirajunior@gmail.com. Co-autor

³ Aluno de pós-graduação. qgarlet@gmail.com. Co-autor

⁴ Docente. bernardo@smail.ufsm.br. Co-orientador



ESTUDO COMPARATIVO DA ATIVIDADE ANESTÉSICA DO TIOPENTAL, PROPOFOL, DIAZEPAM E CETAMINA EM JUNDIÁS (*Rhamdia quelen*)

1. INTRODUÇÃO

As vantagens da aplicação de sedativos e/ou anestésicos na aquicultura incluem a diminuição do estresse causado aos animais durante procedimentos de manejo em geral e procedimentos invasivos como cirurgias (Ross; Ross, 2008). Contudo, são poucos os produtos disponíveis comercialmente para o uso na aquicultura sendo que no Brasil não existe nenhuma regulamentação sobre o uso de anestésicos para peixes. Desta forma, a aplicação destes compostos para tal fim é norteada a partir de informações e regulamentações existente em outros países ou órgãos internacionais. Os anestésicos mais utilizados na aquicultura são o metanossulfonato de tricaina (MS-222), isoeugenol (princípio ativo do AQUI-S®), eugenol, benzocaína, metomidato, 2-fenoxietanol e quinaldina (Zahl; Samuelsen; Kiessling, 2012).

Apesar de existir essa disponibilidade de anestésicos para uso na aquicultura, maiores investigações nesta área são necessárias, uma vez que a maioria dos anestésicos disponíveis possui alguma limitação como irritação aos olhos e pele do manipulador (ex. quinaldina e 2-fenoxietanol) e a necessidade de período de depuração antes do abate (ex. MS-222) (Ross; Ross, 2008). Também já foi comprovado que alguns anestésicos (MS-222, benzocaína, metomidato, 2-fenoxietanol e isoeugenol) provocam elevação nos níveis plasmáticos de glicose e cortisol, importantes marcadores de estresse nos peixes (Smith et al., 2015; Weber et al., 2011). Desta forma, a busca por um anestésico seguro e eficaz ainda é constante tornando-se uma importante linha de pesquisa direcionada à aquicultura.

O propofol, o tiopental e a cetamina são anestésicos intravenosos utilizados na clínica médica e veterinária cujos mecanismos de ação consistem na modulação alostérica de receptores GABA_A (propofol e tiopental) e o antagonismo dos receptores NMDA (quetamina) (Rang et al., 2016). Já o diazepam é um benzodiazepínico com propriedades ansiolítica e anticonvulsivante em mamíferos, contudo sua atividade anestésica foi recentemente descrita em jundiás (*Rhamdia quelen*) (Santos et al., 2017). Neste contexto, o objetivo do trabalho foi fazer um estudo comparativo da atividade anestésica de fármacos já usados na clínica em jundiás.

2. METODOLOGIA

Animais

Os jundiás ($8,86 \pm 0,42$ g e $9,47 \pm 0,17$ cm) foram obtidos de fornecedores locais e aclimatados em tanques de 250L com aeração contínua uma semana antes dos experimentos no Laboratório de Fisiologia de Peixes (LAFIPE) da Universidade

Federal de Santa Maria. A ração comercial foi fornecida uma vez ao dia até saciedade e os animais foram submetidos a jejum de 24 h antes dos experimentos. Oxigênio dissolvido, temperatura e pH da água foram monitorados diariamente (temperatura $19,76 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$, pH $7,15 \pm 0,12$ e oxigênio dissolvido $6,86 \pm 0,33$ mg/L).

Fármacos

Para os testes de indução anestésica foram utilizados o propofol (Propotil®, Biochimico, Brasil), tiopental sódico (Thiopentax®, Cristália, Brasil), diazepam (Uni-Diazepam®, União Química, Brasil) e cloridrato de cetamina (Cetamin, Syntec®, Brasil). O propofol, cetamina e o diazepam foram dissolvidos diretamente na água, enquanto o tiopental foi previamente dissolvido em Tween 80 (0,033% em água).

Protocolo experimental

Os animais ($n=10$ por grupo) foram colocados em aquário com 1 litro de água com os anestésicos dissolvidos nas concentrações desejadas (propofol 2,5 mg/L, cetamina 400 mg/L, tiopental 50mg/L e diazepam 150 mg/L). Estas concentrações foram definidas em estudos prévios. Os estágios de indução anestésica foram avaliados com base no protocolo estabelecido por Small (2003) com modificações. Foram considerados dois estágios o de sedação (perda parcial de equilíbrio) e anestesia (ausência de resposta ao estímulo no pedúnculo caudal com bastão de vidro). A avaliação foi realizada até a os animais atingiram o estágio da anestesia ou após um período máximo de 30 min. Após, os peixes foram colocados em aquários sem anestésicos até a recuperação completa ou por o período máximo de 30 minutos. Os animais foram considerados recuperados ao recuperarem a capacidade normal da natação e o equilíbrio. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Bem-estar dos Animais da Universidade Federal de Santa Maria (processo nº 074/2014).

Análise estatística

Os dados foram submetidos ao teste de Levene para determinar a homogeneidade das variâncias. Após os dados foram submetidos à ANOVA de uma via seguido por teste de Tukey's. Teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para dados não paramétricos (dados da sedação). Os testes foram realizados usando o software Statistica versão 11.0 ($p < 0,05$) e foram descritos como média $\pm$ SEM.

3. RESULTADOS e DISCUSSÃO

O propofol e a cetamina foram os fármacos com menor tempo de indução anestésica, seguidos do diazepam, o qual não apresentou diferença estatística comparada à cetamina, mas diferiu do propofol. Já o tiopental foi o fármaco que levou maior tempo para produzir a anestesia (Figura 1). Esse resultado foi contrastante com o que é observado na clínica veterinária e humana onde o tiopental apresenta início de ação tão rápido quando o propofol (Rang et al., 2016). Contudo, em um estudo com carpa comum (*Cyprinus carpio*) o tiopental na concentração de 200 mg/L apresentou tempo de anestesia semelhante a este estudo (± 20 min) (Hikasa et al., 1986). Esses dados demonstram que o tiopental apesar de apresentar eficácia em peixes, não é apropriado para tal finalidade devido à demora em induzir a anestesia. Desta forma sua aplicação se restringe a protocolos que visam à sedação apenas, a qual foi alcançada em torno de 3 min neste estudo.

A cetamina apresentou tempo de indução anestésica semelhante ao propofol e ao diazepam, resultado inesperado uma vez que em mamíferos a cetamina tem início de efeito mais lento comparado ao propofol (Brunton, 2012). Contudo a cetamina se mostrou menos potente, uma vez que a concentração utilizada foi aproximadamente 2 e 160 vezes maior que o diazepam e o propofol, respectivamente.

Um fato interessante é que o diazepam apesar de não ser um composto anestésico em mamíferos (Golan, 2009), ele foi capaz de alcançar o estado de anestesia em jundiás que é caracterizado pela falta de reação a estímulos externos (Small, 2003). O diazepam também foi o fármaco que apresentou menor tempo de recuperação comparado aos demais fármacos (Figura 1). O elevado tempo de recuperação observado na anestesia por tiopental era esperado uma vez que este fármaco possui tendência em se acumular no tecido adiposo e muscular devido sua elevada lipossolubilidade (Rang et al., 2016).

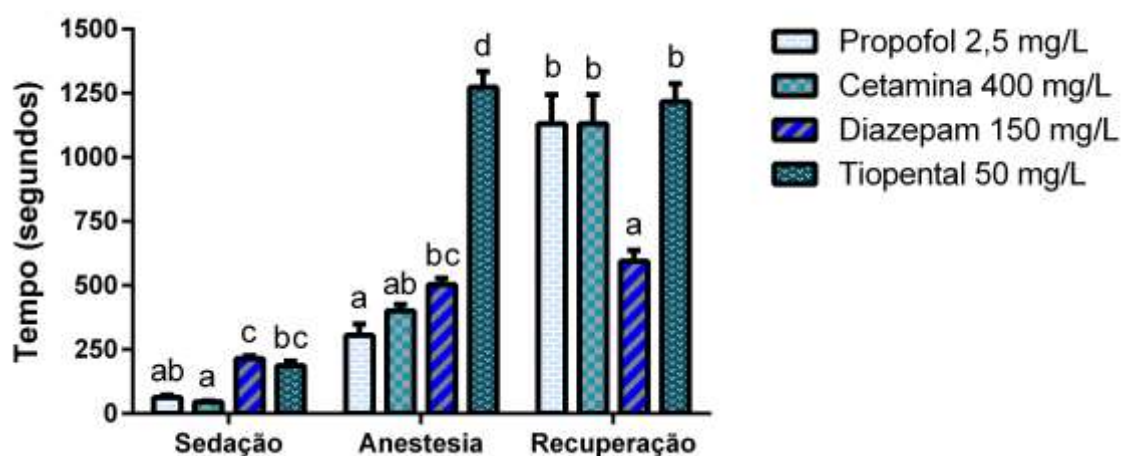


Figura 1. Tempo de sedação, anestesia e recuperação de jundiás (*Rhamdia quelen*) expostos a diferentes anestésicos (propofol 2,5 mg/L, cetamina 400 mg/L, diazepam 150 mg/L e tiopental 50mg/L). Diferentes letras indicam diferença estatística entre os anestésicos no mesmo estágio.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos neste estudo concluímos que, com exceção do tiopental, os demais fármacos possuem tempos de indução anestésica satisfatórios, sendo o diazepam o que apresenta melhor benefício quando se busca uma rápida recuperação.

5. REFERÊNCIAS

- BRUNTON, L. L. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12. ed. Porto Alegre, AMGH Editora Ltda, 2012, 2101p.
- GOLAN, D. E. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2009. 871p.
- HIKASA, Y. et al. Anesthesia and Recovery with Tricaine Methanesulfonate, Eugenol and Thiopental Sodium in the Carp, *Cyprinus carpio*. The Japanese Journal of Veterinary Science, v. 48, n. 2, p. 341-351, 1986.

RANG, H. P. et al. Rang & Dale: Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2016, 1939p.

ROSS, L. G.; ROSS, B. Anaesthetic and sedative techniques for aquatic animals. Blackwell Publishing, 2008. p222.

SANTOS, A. C. et al. Anesthesia and anesthetic action mechanism of essential oils of *Aloysia triphylla* and *Cymbopogon flexuosus* in silver catfish (*Rhamdia quelen*). Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v. 44, n. 1, p. 106-113, 2017.

SMALL, B. C. Anesthetic efficacy of metomidate and comparison of plasma cortisol responses to tricaine methanesulfonate, quinaldine and clove oil anesthetized channel catfish *Ictalurus punctatus*. Aquaculture, v. 218, p. 177-185, 2003.

SMITH, M. S. et al. Analysis of short-term cortisol stress response in channel catfish by anesthetization with metomidate hydrochloride and tricaine methanesulfonate. Journal of Aquatic Animal Health, v. 27, n. 3, p. 152-155, 2015.

WEBER, R. A. et al. Effects of acute exposure to 2-phenoxyethanol, clove oil, MS-222, and metomidate on primary and secondary stress responses in Senegalese sole (*Solea senegalensis* Kaup 1858). Aquaculture, v. 321, p. 108-112, 2011.

ZAHL, I. H.; SAMUELSEN, O.; KIESSLING, A. Anaesthesia of farmed fish: implications for welfare. Fish Physiology and Biochemistry, v. 38, p. 201–218, 2012.