UNIVERSIDADE VILA VELHA – ES

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

EFEITOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE XILAZINA, ISOLADAMENTE E ASSOCIADA À MORFINA, BUTORFANOL OU LIDOCAÍNA, EM EQUINOS

ANTONIO MARCOS GUIMARÃES GINELLI

VILA VELHA

SETEMBRO / 2013

UNIVERSIDADE VILA VELHA – ES

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

EFEITOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE XILAZINA, ISOLADAMENTE E ASSOCIADA À MORFINA, BUTORFANOL OU LIDOCAÍNA, EM EQUINOS

Dissertação apresentada a Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, para a obtenção grau de Mestre em Ciência Animal.

ANTONIO MARCOS GUIMARÃES GINELLI

VILA VELHA

SETEMBRO / 2013

Catalogação na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

G492e Ginelli, Antonio Marcos Guimarães.

Efeitos da infusão contínua de xilazina, isoladamente e associada à morfina, butorfanol ou lindocaína, em equinos / Antonio Marcos Guimarães Ginelli. – 2013.

77 f.: il.

Orientador: Eduardo Raposo Monteiro.

Dissertação (mestrado em Ciência Animal) - Universidade Vila Velha, 2013.

Inclui bibliografias.

1. Equino. 2. Analgesia. 3. Farmacologia veterinária I. Monteiro, Eduardo Raposo. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 636.08951

ANTONIO MARCOS GUIMARÃES GINELLI

EFEITOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE XILAZINA, ISOLADAMENTE E ASSOCIADA À MORFINA, BUTORFANOL OU LIDOCAÍNA, EM EQUINOS

Dissertação apresentada a Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, para a obtenção grau de Mestre em Ciência Animal.

Aprovado em 27 de setembro de 2013.

Banca Examinadora:

Daniela Campagnol (UVV-ES)

Lukiya Silva Campos Favarato (UFV-MG)

Eduardo Raposo Monteiro (UVV-ES) (Orientador)

DEDICATÓRIA

A toda minha família, que sempre me apoia nas minhas decisões, me dá força para conquistar meus objetivos e realizar todos os meus sonhos. Amo muito todos vocês.

AGRADECIMENTOS

À Deus, obrigado por ter colocado pessoas maravilhosas em minha vida. Meus avós, Antonio e Minalda, nunca mediram esforços para me proporcionar dias felizes. Desde a infância me passaram a sabedoria e a experiência de vida adquirida por eles, sendo exemplos de pessoas que lutaram e venceram na vida com muita com muito trabalho, sempre respeitando o próximo e com muita dignidade. Como eu gostaria de abraçar vocês agora... Não sei o que seria de mim sem vocês.

Ao meu avô Ernandes, infelizmente convivemos pouco tempo juntos, mas foi maravilhoso o tempo que esteve presente em minha vida. Sempre muito carinhoso comigo.

Ao meu pai, como sou grato a ele. Todos os dias eu deveria agradecê-lo. Que exemplo de homem e de pai. Sempre esteve comigo, não mediu esforços para me dar uma boa educação e formação profissional. Um grande amigo, parceiro e conselheiro.

Minha mãe, como eu amo você. Um verdadeiro exemplo de mulher e profissional. Sempre preocupada comigo e cuidando de mim. Ajuda-me sempre que preciso, não mede esforços para isso. Obrigado por tudo mãe. Você é nota mil.

Minha irmã Nathália, minha vida sem ela seria muito complicada. Estamos sempre juntos em tudo. Minha companheira, amiga e parceira...

Minha namorada Monique. Sempre me apoio, nos momentos em que pensei em desistir, esteve ao meu lado me dando força para continuar. Eu amo muito ela, entrou em minha vida trazendo muita felicidade.

Um agradecimento especial, ao meu orientador Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro por me aceitar como orientado. Agradecer também pelos muitos ensinamentos passados, a paciência e compreensão que teve comigo durante esse período que foi muito difícil para mim. Eu sabia desde o inicio que seria difícil conciliar o mestrado com o hospital, mas foi muito mais difícil do que eu imaginei.

Ao Departamento de Engenharia Elétrica da Universidade Federal do Espírito Santo, em especial ao Professor Antonio Manoel Ferreira Frasson.

A todos os meus amigos, esses sim posso chamar de amigos...

À Thais, sempre me ajudando. Já são alguns anos de muita amizade e você provou mais uma vez o quanto somos amigos. Pode contar comigo pra tudo. Muito obrigado mesmo.

À Julia, sempre me ajudando também. Ao Álvaro, um grande profissional e amigo, me ajudou muito segurando a barra do hospital enquanto eu estava no mestrado.

À Talita, me ensinou muita coisa com muito carinho. Ajudou-me muito no inicio do hospital. Torço muito pelo seu sucesso, você merece.

Ao Cibim, Ricardo, Mário e Valde. Juntos formamos uma equipe. Adoro trabalhar com vocês, mais do que isso, é um prazer imenso ter vocês como amigos. Obrigado por tudo.

Aos meus professores da graduação, principalmente o Odael, Giuliano, Gustavo e a Grazi. Vocês foram maravilhosos comigo. O Odael, sempre amigo um grande irmão.

Aos meus professores do mestrado. À Professora Daniela e Bethânia, que nas aulas me mostraram um novo horizonte e conceito de profissionalismo. Professora Clarice, sempre com uma informação nova e uma sugestão para eu utilizar no hospital.

RESUMO

GINELLI, Antonio Marcos Guimarães, M.Sc., Universidade Vila Velha – ES, setembro de 2013. **Efeitos da infusão contínua de xilazina, isoladamente e associada à morfina, butorfanol ou lidocaína, em equinos.** Orientador: Eduardo Raposo Monteiro.

Seis equinos hígidos com idade de 8,3 ± 3,5 anos e peso de 351 ± 67 kg foram submetidos a quatro tratamentos, de forma aleatória, com intervalo mínimo de uma semana entre eles. Os tratamentos consistiram da administração IV de um bolus seguido imediatamente de infusão contínua de xilazina (0,60 mg/kg e 0,65 mg/kg/h, todos os tratamentos) associados à solução salina (tratamentos X e XL), morfina (bolus 0,1 mg/kg, infusão 0,1 mg/kg/h, tratamento M) ou butorfanol (bolus 0,018 mg/kg, infusão 0,024 mg/kg/h, tratamento XB). Decorridos 15 minutos, os animais receberam um segundo bolus seguido de infusão contínua que consistiram de lidocaína (1,3 mg/kg e 3 mg/kg/h, tratamento XL) ou solução salina (tratamentos X, XM e XB). Variáveis cardiorrespiratórias, a altura da cabeça ao solo, o escore de sedação, o limiar nociceptivo ao estímulo elétrico e a motilidade intestinal foram avaliados durante 120 minutos de infusão e por mais 60 minutos após o seu término. Durante as infusões, o escore de sedação foi significativamente maior no XL do que no X aos 60 minutos. Nesse momento, as medianas(quartil menor-maior) de sedação foram 3,0(2,8-3,3); 3,0(2,0-4,5); 6,0(4,8-6,3); e 4,0(4,0-4,5) respectivamente nos tratamentos X, XM, XL e XB. Aos 120 minutos, a altura da cabeça foi significativamente menor no XL do que no XM e XB, sendo os valores dessa variável equivalentes a 55%, 65%, 43% e 63% do valor basal nos tratamentos X, XM, XL e XB. O limiar nociceptivo aumentou significativamente em todos os tratamentos durante a maior parte do período de infusão. As porcentagens máximas de aumento foram de 65%, 64%, 80% e 47% nos tratamentos X, XM, XL e XB, não havendo diferença significativa entre estes. Não houve diferenças significativas entre os tratamentos nas frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial sistólica, temperatura retal, variáveis hemogasométricas e motilidade intestinal. Houve redução significativa nas frequências cardíaca e respiratória e na motilidade intestinal bem como aumento na concentração expirada de dióxido de carbono em todos os tratamentos durante as infusões. Decorridos 60 minutos do término das

infusões, a maior parte das variáveis retornou a valores próximos aos basais. Nas condições desse estudo, conclui-se que o grau de sedação provocado pela associação xilazina-lidocaína é mais intenso do que com a xilazina isoladamente ou associada a opioides e que a morfina e a lidocaína prolongam o efeito antinociceptivo provocado pela xilazina, sugerindo analgesia residual. A lidocaína e os opioides não intensificam os efeitos adversos causados pela xilazina e todos os tratamentos foram bem tolerados por equinos hígidos.

Palavras-chave: agonistas alfa-2; sedação; analgesia; nocicepção; opioides.·.

GINELLI, Antonio Marcos Guimarães, M.Sc., Universidade Vila Velha – ES, setembro de 2013. **Effects of a constant rate infusion of xylazine, alone and in combination with morphine, butorphanol or lidocaine, in horses.** Orientador: Eduardo Raposo Monteiro.

ABSTRACT

Six healthy horses aged 8.3 ± 3.5 years, weighting 351 ± 67 kg were subjected to four treatments in random order, with a minimum washout interval of one week apart. The treatments consisted of administration of an IV bolus followed immediately by a constant rate infusion of xylazine (0.60 mg/kg and 0.65 mg/kg/h, all treatments) in combination with physiologic saline (treatments X and XL) , morphine (bolus 0.1 mg/kg, infusion 0.1 mg/kg/hr, treatment M) or butorphanol (bolus 0.018 mg/kg, infusion 0,024 mg/kg/hr, treatment XB). After 15 minutes, the animals were given a second bolus followed by constant infusion which consisted of lidocaine (1.3 mg/kg and 3 mg/kg/hr, treatment XL) or saline (treatments X, XM and XB). Cardiorespiratory variables, head height above the ground, sedation score, nociceptive threshold to electric stimulation and intestinal motility were evaluated within 120 minutes of infusion and 60 minutes after its completion. During the infusions, sedation score was significantly higher in XL than in X at 60 minutes. At that time, the median(lower-upper quartiles) sedation scores were 3.0(2.8-3.3), 3.0(2.0-4.5), 6.0(4.8-6.3), and 4.0(4.0-4.5) respectively in treatments X, XM, XL and XB. At 120 minutes, head height was significantly lower in XL than in XM and XB, the values of this variable being equivalent to 55%, 65%, 43% and 63% of baseline in treatments X, XM, XL and XB. The nociceptive threshold was significantly increased in all treatments during most of the infusion period. The maximum percentages of increase were 65%, 64%, 80% and 47% in treatments X, XM, XL and XB, with no significant difference among them. There were no significant differences between treatments in heart and respiratory rates, systolic blood pressure, rectal temperature, blood gas parameters and intestinal motility. Significant reductions in heart and respiratory rates and in intestinal motility as well as increase in end-expired concentration of carbon dioxide were observed in all treatments during the infusions. After 60 minutes of the end of the infusions, most variables returned to values close to baseline. Under the conditions of this study, it is concluded that the degree of sedation caused by the

combination of xylazine with lidocaine is more pronounced than with xylazine alone or combined with opioids and that morphine and lidocaine prolong the antinociceptive effect induced by xylazine, suggesting residual analgesia. Lidocaine and the opioids do not intensify the adverse effects caused by xylazine and all treatments were well tolerated by healthy horses.

Key words: alpha-2 agonists; sedation; analgesia; nociception; opioids

.

SUMÁRIO

RESUMO

INTRODUÇÃO 1

REVISÃO DE LITERATURA 3

Neuroleptoanalgesia em equinos 3
Agonistas alfa-2 adrenérgicos 3
Opioides 4
Lidocaína 6

OBJETIVOS 8

Gerais 8
Específicos 8

HIPÓTESES 9

MATERIAIS E MÉTODOS 10

Animais 10
Procedimento Experimental 10
Delineamento e Tratamentos Experimentais 15
Análise Estatística 16

RESULTADOS 17

DISCUSSÃO 32

CONCLUSÕES 42

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 43

APÊNDICES 49

INTRODUÇÃO

Muitos procedimentos cirúrgicos de menor intensidade ou de diagnóstico podem ser realizados com o cavalo devidamente sedado e na posição quadrupedal (Bettschart-Wolfensberger et al., 1999; De Rossi et al., 2009; Ringer et al., 2012; Ringer et al., 2013). Esta abordagem minimiza os riscos de morbidade/mortalidade associados à anestesia geral (Solano et al., 2009), pois em equinos esta acarreta um elevado risco quando comparada a outras espécies, sendo de 0,24-1,9% (Johnston et al., 2002) enquanto que em cães e gatos esse índice é de 0,17-0,24% (Brodbelt, 2008).

Para uma boa sedação e analgesia durante um procedimento realizado com o cavalo em posição quadrupedal, é necessário a escolha e dosagem exata dos fármacos para proporcionar imobilização confiável, duração adequada de sedação, grau constante de analgesia e mínima ataxia, reduzindo a resposta do animal a estímulos externos e com baixa interferência nas variáveis fisiológicas (Solano et al., 2009; Ringer et al., 2012).

Os fármacos da classe dos agonistas alfa-2 adrenérgicos, associados a opioides, vêm sendo empregados com frequência na sedação e analgesia para a realização de procedimentos com o cavalo em posição quadrupedal e como medicação pré-anestésica em animais submetidos à anestesia geral (Corletto et al., 2005; Solano et al., 2009). Essa associação de fármacos mostrou-se mais eficiente para reduzir as respostas dos cavalos frente a estímulos externos, como por exemplo, estimulo de toque, auditivo e visual (Clarke et al., 1991; Love et al., 2011). A adição de um opioide no protocolo de sedação com um agonista alfa-2 adrenérgico também parece atuar em sinergismo para o efeito de antinocicepção térmica (Carregaro et al., 2007) e elétrica (Schatzmann et al., 2001).

Utilizar uma infusão contínua para sedação de cavalos, principalmente com agonistas alfa-2, para realização de procedimentos em posição quadrupedal, pode representar uma técnica anestésica mais eficiente do que administração de bolus repetidos. A infusão contínua resulta em concentrações plasmáticas mais constantes dos fármacos, resultando em melhor analgesia e sedação; consequentemente o procedimento cirúrgico pode ser realizado com maior segurança (Bettschart-Wolfensberger et al., 1999; Solano et al., 2009; Ringer et al., 2012).

O uso de um agonista alfa-2 adrenérgico associado a um opioide, administrados sob a forma de infusão continua após uma dose bolus, vem sendo relatado como uma boa alternativa de anestesia para realização de procedimentos com o cavalo na posição quadrupedal, como a translocação da artéria carótida (Benredouane et al., 2011) e laparoscopia (Solano et al., 2009).

A infusão continua de lidocaína tem sido empregada constantemente durante procedimentos cirúrgicos realizados sob anestesia geral, reduzindo a concentração alveolar mínima de anestésicos inalatórios em equinos (Doherty e Frazier, 1998) e em cães (Valverde et al., 2004). Após cirurgias intestinais em cavalos, apresenta um efeito pró-cinético, antiendotóxico e analgésico (Malone et al., 2006). Em cavalos na posição quadrupedal sedados com xilazina, demonstraram potencializar a ação do agonista alfa-2 aumentado o limiar nociceptivo frente a um estimulo elétrico (De Souza et al., 2012).

O uso da infusão contínua de lidocaína em equinos vem tendo utilização cada vez mais frequente como adjuvante da anestesia geral em animais desta espécie, bem como no período pós-operatório após cirurgias do aparelho digestivo. Entretanto, a utilização da infusão contínua de lidocaína em equinos em posição quadrupedal foi pouco relatada. Nessas condições, a associação de agonistas alfa-2 aos opioides vem sendo empregada com maior frequência. Tendo em vista o efeito antinococeptivo da lidocaína relatado em estudos anteriores, seu baixo custo e reduzida incidência de efeitos adversos, torna-se necessário a realização de estudos comparando a sua eficácia com a dos opioides, como adjuvantes da neuroleptoanalgesia em equinos em posição quadrupedal.

REVISÃO DE LITERATURA

Neuroleptoanalgesia em equinos

Neuroleptoanalgesia corresponde a uma modalidade anestésica, onde são associados fármacos que bloqueiam seletivamente mecanismos celulares autônomos e endócrinos, normalmente ativados pelo estresse (Massone, 1988).

Em geral, a associação desses fármacos produz no animal uma redução do nível de consciência, analgesia e relaxamento muscular, resultante de sinergismo de ação entre os fármacos (Solano et al., 2009), não ocorrendo a perda total da consciência, fato que a diferencia da anestesia geral (Massone, 1988).

Agonistas alfa-2 e opioides são os fármacos mais comumente utilizados para induzir neuroleptoanalgesia em cavalos resultando em contenção química de melhor qualidade em relação a cada fármaco isoladamente. Diversas associações com diferentes doses já foram avaliadas, quanto à sedação e efeitos sobre a variáveis fisiológicas (Solano et al., 2005; Cruz et al., 2011, Love et al., 2011). Como vantagens, essa associação pode produzir sedação mais intensa, a probabilidade do animal escoicear em resposta a um estimulo nociceptivo ou à manipulação é menor (Taylor e Clarke, 2009) e promove sedação de maior duração (Taylor, 1985).

Agonistas alfa-2 adrenérgicos

Os agonistas alfa-2 adrenérgicos são utilizados em protocolos anestésicos para realização de procedimentos com o cavalo em posição qaudrupedal principalmente devido à sedação profunda produzida em poucos minutos após a administração intravenosa e também pelo seu efeito analgésico. Os principais fármacos desta classe utilizados são romifidina, detomidina e a xilazina (Taylor e Clarke, 2009).

Os principais efeitos cardiovasculares em cavalos após o uso de um agonista alfa-2 adrenérgico são: redução do débito cardíaco e na frequência, uma fase de hipertensão arterial seguido por redução para valores basais ou discretamente abaixo deles e ocorrência de bloqueios atrioventriculares de segundo grau (Yamashita et al., 2000). A depressão respiratória pode ocorrer com doses mais elevadas (Doherty e Valverde, 2008).

Os efeitos sedativos e analgésicos dos fármacos desta classe estão relacionados à ação agonista de receptores alfa-2 (subtipos alfa-2A, alfa-2B e alfa-2C) em diversos locais do sistema nervoso central e periférico, incluindo núcleos do tronco cerebral, por exemplo, o *locus coeruleus*, lâminas da medula espinhal e terminações aferentes sensitivas. O efeito sedativo está relacionado à ação agonista do receptor alfa-2A, a analgesia à dor somática (alfa-2A) e visceral (alfa-2B). A hipertensão arterial inicial ocorre por ação no subtipo alfa-2B e a redução em seguida deve-se ao subtipo alfa-2A (Doherty e Valverde, 2008).

Segundo Vitarnen (1989), a potência, eficácia e duração dos efeitos obtidos com o uso dos fármacos desta mesma classe podem variar conforme a seletividade que eles apresentam para receptores adrenérgicos alfa-2 em relação ao alfa-1. A relação alfa-2:alfa-1 da xilazina é de 160:1, da romifidina de 200:1 e da detomidina é de 260:1. O temperamento do animal e as condições clínicas que eles se encontram também podem contribuir para efeitos diferentes nos animais sobre a mesma dose (Taylor e Clarke, 2009).

Após a administração de agonistas alfa-2 adrenérgicos, os equinos apresentam abaixamento acentuado da cabeça em relação ao solo e ataxia (Clarke et al., 1991; England et al., 1992; Ringer et al., 2012), redução das respostas frente a estímulos externos (Clarke et al., 1991; Ringer et al., 2013), e aumento no limiar nociceptivo (Schatzmann et al., 2001; De Souza et al., 2012).

Em cavalos que receberam a administração de um agente agonista alfa-2, a redução da motilidade intestinal pode ocorrer (Doherty e Valverde, 2008). A xilazina, detomidina e medetomidina, reduziram as contrações espontâneas e as eletricamente estimuladas no jejuno de cavalos num estudo in vitro (Zullian et al., 2011).

Opioides

Os opioides são analgésicos potentes que atuam em diversos receptores, dos quais o receptor μ é o responsável pelo efeito analgésico mais potente, enquanto que os outros receptores (δ, κ, σ) contribuem de alguma forma, porém causam analgesia de menor intensidade. A morfina, metadona, petidina e o fentanil são exemplos de opioides que atuam no receptor μ (Taylor e Clarke, 2009).

O butorfanol é um opioide sintético que apresenta ações agonistas-antagonistas variáveis em receptores diferentes, mas a principal está relacionada a ações agonistas dos receptores κ (Taylor e Clarke, 2009; Ringer et al., 2012).

Em outras espécies, os opioides desempenham um papel significativo na sedação e analgesia, enquanto que no cavalo a utilização deles isolados é bem limitada devido aos efeitos colaterais comportamentais relacionados principalmente a sinais de excitação (Nolan e Hall, 1984).

Os sinais de excitação observados em cavalos sedados com opioides são: ansiedade, aumento da atividade locomotora, tremores de focinho e contrações musculares involuntárias. Porém, esses efeitos adversos ocorrem em menor grau quando o cavalo é previamente sedado com um agonista alfa-2 (Clarke e Paton, 1988; England e Clarke, 1996; Corletto et al., 2005; Ringer et al., 2012). Também podem promover alterações na motilidade intestinal e provocar cólicas (Taylor e Clarke, 2009).

O principal efeito provocado pelos opioides em cavalos na função cardiopulmonar é a depressão respiratória (Taylor e Clarke, 2009; Corletto et al., 2005). Eles podem agravar a depressão respiratória provocada pelo alfa-2 agonista, mas ela é bem suportada por equinos saudáveis (Clarke e Paton, 1988; Solano et al., 2009; Taylor et al., 2013). Alguns efeitos depressores do sistema cardiovascular que viriam a ocorrer com uso do alfa-2 agonistas na sedação de cavalos, como por exemplo, a redução na pressão arterial e da frequência cardíaca, podem não ser observadas quando associados à opioides. Isso ocorre porque uma leve excitação causada pelos opioides pode resultar em estimulação cardiovascular (Clarke e Paton, 1988; England e Clarke, 1996; Ringer et al., 2012).

Apesar de ser mais utilizado na rotina clínica de equinos, o butorfanol muitas vezes é mais caro comparado com a morfina e pelo menos em outras espécies, é menos eficaz como um analgésico (Taylor e Clarke, 2009). Os efeitos analgésicos do butorfanol e da morfina são dose-dependentes. O butorfanol possui ação de 15 a 90 minutos, em doses de 0,05-0,4 mg/kg (Kalpravidh et al., 1984), enquanto que a morfina nas doses de 0,1 a 0,12 mg/kg, pode promover de 3 a 4 horas de analgesia (Taylor e Clarke, 2009).

A morfina é considerada o analgésico padrão em muitas espécies animais (Taylor e Clarke, 2009). Em cães, a infusão contínua de morfina unicamente ou associada à lidocaína e cetamina, reduziu significativamente a CAM do isoflurano, sem efeitos hemodinâmicos adversos (Muir et al., 2003). Em pôneis e cavalos já foi estudada experimentalmente em doses diferentes, isoladamente ou em combinação com outros fármacos, a fim de avaliar o comportamento dos animais e os efeitos cardiovasculares, para o estabelecimento de uma dose segura. Esses estudos

mostraram que os efeitos colaterais, como a excitação e a depressão cardiovascular são mínimos, não acarretando transtornos para os animais (Muir et al., 1979; Clarke e Paton, 1988; Corletto et al., 2005).

A associação de um opioide com um agente agonista alfa-2, pode reduzir a resposta do cavalo frente a estímulos externos de forma mais intensa, em relação as respostas obtidas a partir da sedação apenas com o agonista alfa-2, principalmente estímulos táteis, sonoros e visuais (Clarke et al., 1991; De Rossi et al., 2009)

Lidocaína

A lidocaína administrada por via intravenosa possui propriedades anestésicas e analgésicas (Doherty e Valverde, 2008). Em cavalos sob anestesia geral, promoveu uma redução de 25% na concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano (Dzikiti et al., 2003). Porém, a infusão continua de lidocaína durante a anestesia geral pode aumentar a ataxia dos animais durante a recuperação, por isso é sugerido que a infusão seja interrompida pelo menos 30 minutos antes da cirurgia acabar (Valverde et al., 2010).

Em cavalos na posição quadrupedal, o efeito analgésico da infusão continua intravenosa da lidocaína já foi estudado com base na antinocicepção aos estimulos térmico (Robertson et al., 2005) e elétrico (De Souza et al., 2012). A depressão na nocicepção térmica foi alcançada quando as concentrações plasmáticas de lidocaína variaram de 0,9 a 1,0 µg/ml (Robertson et al., 2005). No estudo onde foi realizado o estimulo elétrico, a infusão continua de lidocaína associada à xilazina (bolus de 0,55 mg/kg seguido de infusão de 1,1mg/kg/h) proporcionou um aumento de 190% no limiar, enquanto que com a xilazina pura foi de 79% (De Souza et al., 2012). A dose de lidocaína utilizada por Robertson et al. (2005), no bolus foi de 1,3 mg/kg e 3,0 mg/kg/h na infusão. De Souza et al. (2012), utilizou a mesma dose no bolus que os pesquisadores anteriores, porém fez uma infusão com dose baixa (1,5 mg/kg/h) e dose alta (3,0 mg/kg/h).

A infusão continua intravenosa da lidocaína vem sendo utilizada como pró-cinético, principalmente após cirurgias intestinais em equinos para tratamento do íleo adinâmico. Para os pesquisadores, esse efeito ocorre secundariamente a uma ação antioxidante, anti-inflamatória, analgésica da lidocaína no intestino, além de um efeito direto no peristaltismo do duodeno proximal (Malone et al., 2006). Numa dose bolus de 1,3 mg/kg seguida de infusão continua de 0,025 a 0,10 mg/kg/min, os

efeitos adversos referentes a intoxicação (tremores musculares), foram mínimos durante e até mesmo após 24 horas de infusão (Malone te al., 2006; Dickey et al., 2008).

OBJETIVOS

Objetivos gerais: comparar os efeitos da xilazina isoladamente e das associações xilazina-morfina, xilazina-lidocaina e xilazina-butorfanol, administradas sobre a forma de infusão intravenosa contínua, sobre a nocicepção, sedação e variáveis fisiológicas em equinos na posição quadrupedal.

Objetivos específicos: avaliar se a associação dos fármacos butorfanol, morfina ou lidocaína à xilazina intensificam a sedação, ataxia, antinocicepção e efeitos adversos em comparação à xilazina isoladamente.

.

HIPÓTESE

A hipótese deste estudo foi que a associação da morfina, butorfanol ou lidocaína à xilazina resultaria em sedação mais intensa e aumento do limiar nociceptivo quando comparada ao uso da xilazina isoladamente.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

O presente estudo foi aceito pela Comissão de Ética, Bioética e Bem Estar Animal (CEUA) da Universidade Vila Velha (parecer Nº. 222/2012). Foram utilizados seis equinos hígidos, sendo três machos e três fêmeas, mestiços da raça Manga-larga Marchador, sendo a idade 8,3 ± 3,5 anos e peso de 351 ± 67 kg (média ± DP). Os animais considerados hígidos foram aqueles que não apresentaram alterações no exame físico e obtiveram resultados de exames laboratoriais (hemograma completo, uréia, creatinina, AST e GGT) dentro dos valores de normalidades para espécie. Durante o período de estudo, foram manejados em piquetes com livre acesso a água, volumoso (feno de tifton e pastagem) e sal mineral.

Procedimento Experimental

Foi respeitado o jejum alimentar de 12 horas sem restrição hídrica antes do procedimento experimental. No dia anterior ao estudo, os animais foram pesados e realizada a tricotomia na base da cauda, para fixação do manguito utilizado para aferir a pressão arterial sistólica (PAS), na região das veias jugulares, para acesso venoso, e na região do nervo sesamóide abaxial do membro torácico para fixação dos eletrodos para realização do estímulo nociceptivo.

No dia do experimento, os animais foram conduzidos a um tronco de contenção, onde permaneceram durante todo o experimento. Com o animal no interior do tronco e esperado o tempo de aclimatação (15 minutos), foi feita a avaliação dos valores basais de todas as variáveis.

A frequência cardíaca (FC) foi mensurada por auscultação cardíaca, com auxílio de estetoscópio na região do sexto espaço intercostal esquerdo. A pressão arterial sistólica foi mensurada através de um esfigmomanômetro conectado a um manguito preso a base da cauda do animal (Figura 1) e um Doppler Vascular[1]. A largura do manguito foi de aproximadamente 30% da circunferência da cauda. O avaliador posicionava o sensor do Doppler sobre a artéria coccígea onde o fluxo sanguíneo foi melhor audível. A seguir, o manguito foi inflado com ar até a obstrução

[1] Doppler Vascular DV 610, MEDMEGA Indústria de Equipamentos Médicos Ltda, Franca – SP.

da artéria (caracterizada pelo desaparecimento do som do fluxo sanguíneo no Doppler) e em seguida, o ar do manguito era liberado lentamente. No momento de retorno do som do fluxo sanguíneo na artéria, o valor observado no esfigmomanômetro foi considerado a PAS. O valor da PAS foi obtido a partir da média aritmética de uma série de três aferições consecutivas.

Figura 1 – Manguito fixado à base da cauda tricotomizada do cavalo, conectado a um esfigmomanômetro, para mensuração da variável pressão arterial sistólica.

A frequência respiratória (FR) e a concentração expirada de dióxido de carbono ($ETCO_2$) foram mensuradas utilizando um monitor de sinais vitais[2] com capnografia e os valores eram obtidos após colocar o sensor internamente na narina do animal por um período de aproximadamente trinta segundos.A temperatura retal foi aferida utilizando um termômetro clínico digital[3].

A altura da cabeça (AC) foi mensurada através da observação da distância do focinho do animal em relação ao piso, com o auxilio de uma fita métrica

[2]LIFEtouch.10, Lifemed Indústri e Comércio de Produtos Médicos Hospitalares S.A, Pelotas – RS.
[3]Termômetro clínico digital BIOLAND, Bioland Technology Ltda, China.

graduada em centímetros que ficava fixada verticalmente ao pilar do tronco mais próximo da cabeça (Figura 2).

Figura 2 – Fita métrica graduada em centímetros fixada ao pilar do tronco de contenção mais próximo da cabeça do cavalo para avaliação da variável altura de cabeça em relação ao piso.

O grau de sedação foi avaliado de acordo com uma escala numérica descritiva relatada anteriormente por Ringer et al. (2013), com variação de 0 a 13 pontos, constituída de 4 categorias: ataxia, resposta ao toque, resposta a estímulo visual e resposta a estímulo auditivo (Tabela 1). O escore de sedação foi obtido pela soma dos escores de cada categoria. O grau de sedação foi avaliado sempre pelo mesmo observador, que desconhecia o tratamento administrado.

A resposta ao toque foi avaliada pela compressão na lateral da segunda falange (região da quartela) do membro torácico oposto ao que iria receber o estímulo elétrico com um objeto de ponta romba. Na resposta auditiva um integrante do grupo emitia uma salva palma, atrás do animal e observava a resposta. Com o auxilio de um guarda-chuva foi realizado o estímulo visual onde o avaliador se dirigia até a frente da cabeça do cavalo e realizava a abertura do mesmo. As respostas obtidas foram classificadas conforme a Tabela 1.

Tabela 1 - Escala numérica descritiva (traduzida de Ringer et al., 2013), utilizada para avaliar o escore de sedação em seis equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais.

Escore	Ataxia	Sensibilidade ao toque	Resposta visual	Resposta auditiva
0	Não apresenta sinais de instabilidade	Apresenta exagerada reação após a pressão com objeto de ponta romba e movimento rápido do membro	O animal movimenta-se e se afasta vigorosamente em resposta à abertura de um guarda-chuva na frente de sua cabeça	O animal levanta a cabeça rapidamente e o vira o pescoço para o avaliador em resposta a bater palmas
1	Estável, mas com balanço leve	O cavalo movimenta o membro após uma leve pressão	Animal esboça uma reação, porém mais lenta.	Animal apresenta a resposta e movimentação reduzidas, virando a cabeça lentamente para o avaliador
2	Animal balança visivelmente	É necessária uma forte pressão para induzir a retirada do membro	Apresenta uma reação bem reduzida, com movimento discreto da cabeça	Não apresenta reação, mas observa-se movimento das orelhas
3	Animal está quase caindo	O cavalo não movimenta o membro mesmo com uma forte pressão	Animal não apresenta qualquer tipo de reação	Não apresenta sinais de reconhecimento do som
4	Cavalo caído	-	-	-

A avaliação da motilidade intestinal foi realizada conforme relato por Cruz et al. (2011). A região dos flancos do animal foi dividida em quatro quadrantes (dorsal esquerdo, ventral esquerdo, dorsal direito e ventral direito). Com o auxilio de um estetoscópio, o avaliador, que desconhecia o tratamento administrado, auscultava os sons emitidos pelos movimentos intestinais durante um minuto em cada quadrante e classificava o escore sendo: 0 = ausência de sons; 1 = sons leves, de baixa frequência, creptação audível com sons e frequências de um som por minuto; 2 = crepitação audível com sons e frequência de mais de um som por minuto; 3 = sons longos, altos, frequência de um som por minuto em vários pontos dentro do quadrante; 4 = sons longos, altos, burburinhos, frequência de mais de 1 som por minuto em vários pontos dentro do quadrante. O escore de motilidade foi obtido pela soma dos escores dos quatro quadrantes.

O limiar nociceptivo foi avaliado com dois eletrodos adesivos. Antes de serem fixados no local, foi aplicada uma fina camada de gel condutor na pele do animal na face lateral da articulação metacarpo-falangeana (boleto), sobre o nervo

sesamóide abaxial a uma distância de 3 cm entre si (Figura 3). Os eletrodos foram conectados a um aparelho de TENS[4] (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) para realizar o estímulo elétrico com duração de 0,3 ms, frequência de 50 Hz e a corrente foi aumentada progressivamente, a cada cinco segundos, até ser observada uma resposta motora positiva por parte do animal, sendo essa considerada a retirada brusca do membro estimulado. Um Osciloscópio digital[5] foi conectado aos eletrodos do TENS para permitir a mensuração da tensão elétrica em Volts (V). Em cada momento, foram realizadas pelo menos duas mensurações e a média aritmética das tensões elétricas que resultaram em resposta positiva foi considerada o limiar nociceptivo.

Figura 3 – Eletrodos adesivos (setas vermelhas) e terminais (setas azuis) do osciloscópio digital fixados à pele tricotomizada na face lateral da região distal do terceiro metacarpiano.

Amostras de sangue arterial foram colhidas em seringas heparinizadas, por punção percutânea da artéria facial transversa ou carótida, para avaliação

[4]Physiotonus four, Bioset, Rio Claro – SP.
[5]Digital Oscilloscope MO-2061, Agilent Technologies.

hemogasométrica (pH, PaO_2, $PaCO_2$, HCO_3^-) utilizando um aparelho portátil[6] e cartuchos fornecidos pelo fabricante[7]. Os valores não foram corrigidos de acordo com a temperatura do animal, sendo considerada a temperatura de 37°C para análise. Todas as análises foram realizadas imediatamente após a coleta.

A mensuração das variáveis foi realizada na seguinte ordem em cada tempo de avaliação: altura de cabeça, ataxia, motilidade intestinal, FC, PAS, $ETCO_2$, FR, temperatura retal, resposta ao toque, resposta aos estímulos auditivo e visual, hemogasometria e limiar nociceptivo.

Delineamento e Tratamentos Experimentais

Após a mensuração dos valores basais das variáveis, foi introduzido um cateter 14G na veia jugular por punção percutânea, o qual foi conectado a uma torneira de três vias e fixado à pele através de sutura para posterior administração dos tratamentos. Cada animal recebeu quatro tratamentos, em ordem aleatória, com intervalo mínimo de uma semana entre eles.

Em todos os tratamentos, foi administrado um bolus intravenoso seguido imediatamente de infusão contínua de xilazina[8] (0,60 mg/kg e 0,65 mg/kg/h). Juntamente com o bolus e infusão de xilazina (nas mesmas seringas), foi associada morfina[9] (bolus 0,1 mg/kg, infusão 0,1 mg/kg/h, tratamento XM), butorfanol[10] (bolus 0,018 mg/kg, infusão 0,024 mg/kg/h, tratamento XB) ou solução salina (tratamentos X e XL). Após a avaliação no momento 15 minutos, os animais receberam um segundo bolus intravenoso seguido de infusão contínua, os quais consistiram de lidocaína[11] (1,3 mg/kg e 3 mg/kg/h, tratamento XL) ou solução salina (tratamentos X, XM e XB).Para o primeiro bolus, foi utilizada uma seringa de 10 mL. Nos tratamentos X e XL, o volume de xilazina foi aspirado e o restante da seringa foi preenchido com salina. Nos tratamentos XM e XB, a xilazina e o opioide foram aspirados juntos sendo adicionada salina até completar o volume de 10 mL. O mesmo procedimento foi realizado para a primeira infusão utilizando uma seringa de 60 mL. Para o segundo bolus e segunda infusão, foram utilizadas seringas de 60 mL. No tratamento XL, o segundo bolus e a segunda infusão foram constituídos de lidocaína 2% sem vasoconstritor enquanto nos tratamentos X, XM e XB, um volume

[6] I-Stat Abbott Point of Care Laboratories, USA.
[7] Cartucho Cg4+, Abbott Point of Care Laboratories, USA.
[8] Anased, LLOYD, EUA
[9] Dimorf, Cristália, Itapira – SP.
[10] Butormin, Holliday, Argentina.
[11] Cloridrato de lidocaína 2%, Hipolabor Farmacêutica Ltda, Sabará – MG.

equivalente de salina foi adicionado às seringas.O primeiro bolus foi administrado em 1 minuto e o segundo em 10 minutos, sendo este último iniciado depois da mensuração das variáveis 15 minutos após o primeiro bolus. As infusões foram realizadas utilizando duas bombas de infusão de seringas[12][13] devidamente calibradas. Um único pesquisador ficou responsável pelo preparo das seringas contendo os bolus e as infusões e este não participou das avaliações.

Todas as variáveis foram registradas no momento basal, durante 120 minutos após a administração do primeiro bolus (momentos 15, 30, 60, 90 e 120 minutos) e por 60 minutos após o término das infusões (momentos 150 e 180 minutos). Exceções à regra foram FC e PAS, que também foram mensuradas 5 minutos após o primeiro bolus, a motilidade intestinal e a temperatura retal que foram avaliadas somente aos 15, 60, 120 e 180 minutos e a hemogasometria arterial, a qual foi mensurada somente aos 30 e 60 minutos.

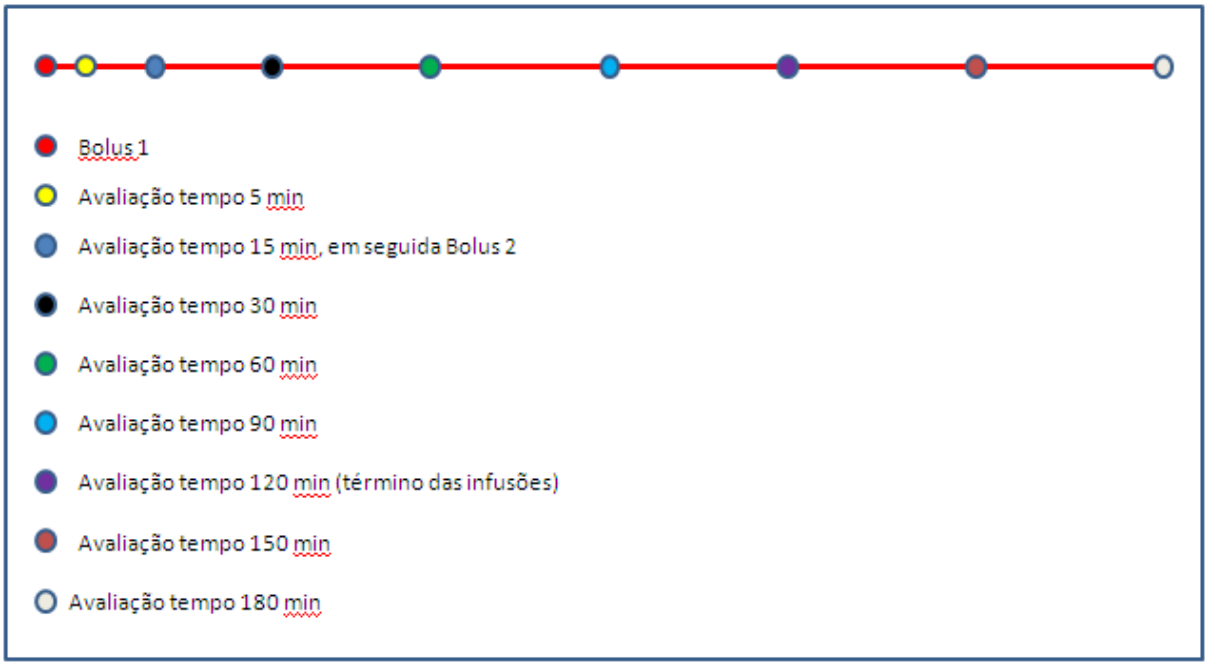

Figura 4 – Sequência de administração dos tratamentos e avaliação das variáveis.

[12]Bomba de Infusão modelo ST 670, Santronic, São Paulo – SP.
[13]Bomba de infusão modelo ST 680, Santronic, São Paulo – SP.

Análise Estatística

A distribuição dos dados foi verificada utilizando o teste de Kolmogorov Smirnov. Para comparações entre os tratamentos nos valores de FC, FR, $ETCO_2$, PAS, AC, limiar nociceptivo, variáveis hemogasométricas e temperatura retal, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) bifatorial seguida pela correção de Bonferroni. Diferenças ao longo do tempo em relação ao valor basal foram analisadas pela ANOVA para amostras repetidas e teste de Dunnett. Para as variáveis não paramétricas (escores de sedação, ataxia, respostas aos estímulos de toque, visual e auditivo e motilidade intestinal), diferenças entre tratamentos e ao longo do tempo foram analisadas pelo teste de Friedman seguido do teste de Dunn para comparações múltiplas. Em todas as análises, as diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,05$. Os dados paramétricos são apresentados como médias ± desvios padrão (DP) enquanto as variáveis não paramétricas são apresentadas como medianas (quartil menor-quartil maior).

RESULTADOS

Em um animal dos tratamentos XM, XB e XL, o limiar nociceptivo não foi mensurado. Por essa razão, os resultados apresentados para esta variável são referentes a seis animais no tratamento X e cinco animais nos demais tratamentos. Para todos os tratamentos, os resultados das variáveis hemogasométricas são referentes a três animais.

O tempo decorrido da administração do primeiro ao segundo bolus e das durações da primeira e segunda infusões foram respectivamente (médias±DP para todos os grupos): 24±3 minutos, 132±8 minutos e 101±5 minutos. Não houve diferenças significativas entre os tratamentos nesses tempos.

Não houve diferenças significativas entre os tratamentos nos valores basais de nenhuma das variáveis cardiovasculares, hemogasométricas, nos escores de sedação e de motilidade intestinal.

Os valores da AC foram significativamente menores que os basais durante todo o tempo de infusão nos quatro tratamentos (de 15 a 120 minutos) e retornaram aos valores basais trinta minutos após o término das infusões (a partir de 150 minutos). Aos 120 minutos, o tratamento XL apresentou valores significativamente menores de AC em relação ao XM e ao XB. Apesar de diferenças significativas entre os tratamentos só terem sido observadas aos 120 minutos, os valores médios da AC permaneceram abaixo de 50% do basal durante todo o período de infusão no XL, enquanto que os valores médios da AC foram acima de 50% do basal a partir de 30 minutos no tratamento X e a partir de 60 minutos no XM e no XB (Tabela 2; Figura 5).

O grau de ataxia aumentou significativamente em relação ao basal nos quatro tratamentos de 15 a 30 minutos após o primeiro bolus. Aos 60 minutos, apenas o tratamento XM se manteve aumentado. O escore de sedação nos tempos 15 e 30 minutos estiveram aumentados em relação ao basal para X, XM e XB. O tratamento XL aumentou significativamente em relação ao basal dos 30 aos 120 minutos. No tempo 60 minutos, foi significativamente maior no XL do que no tratamento X enquanto que não houve diferença significativa entre os tratamentos no grau de ataxia (Tabela 3; Figura 6).

Não houve diferenças significativas entre os tratamentos nas respostas aos estímulos de toque, auditivo e visual. O escore de resposta ao toque foi

significativamente maior que o basal aos 15 minutos no XM e aos 30 minutos no XM e XL. Na resposta ao estímulo auditivo, foi observado aumento significativo aos 30 minutos nos tratamentos X e XM, aos 120 minutos no XL e aos 15 e 60 minutos no XB. Na resposta ao estímulo visual, houve aumento significativo em relação ao basal dos 30 aos 120 minutos no tratamento XL e dos 15 aos 30 minutos no XB (Tabela 4).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos no limiar nociceptivo durante todo o período de observação. Os valores médios desta variável aumentaram significativamente em relação ao basal aos 15 e de 60 a 120 minutos no tratamento X, e de 15 a 120 minutos, de 30 a 120 minutos e de 15 a 90 minutos de infusão nos tratamentos XM, XL e XB, respectivamente. Nos tratamentos XM e XL, os valores do limiar nociceptivo permaneceram maiores do que os basais após o término das infusões. As porcentagens máximas de aumento no limiar nociceptivo, em relação ao valor basal, foram de 65%, 64%, 80% e 47%, respectivamente nos tratamentos X, XM, XL e XB (Tabela 5; Figura 7).

Tabela 2 – Valores médios±DP da altura da cabeça em relação ao piso (cm), em seis equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os números em parênteses representam a porcentagem em relação ao valor basal. Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Tempo após o inicio da administração dos tratamentos (min)							
		Basal	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
Altura da cabeça (cm)	X	111±14	48±27* (44)	61±17* (55)	60±19* (55)	59±14* (54)	61±20* (55)	96±6 (87)	100±11 (90)
	XM	106±16	34±9* (33)	50±15* (48)	61±14* (58)	65±18* (62)	68±20*‡ (65)	104±9 (98)	107±13 (101)
	XL	109±8	38±17* (35)	49±16* (45)	48±20* (45)	47±17* (44)	46±18* (43)	96±13 (88)	107±10 (98)
	XB	107±18	35±10* (33)	50±11* (47)	58±11* (55)	61±12* (58)	67±15*‡ (63)	104±12 (97)	110±11 (103)

*: Diferença significativa em relação ao basal; ‡: Diferença significativa em relação a XL (*P*<0,05).

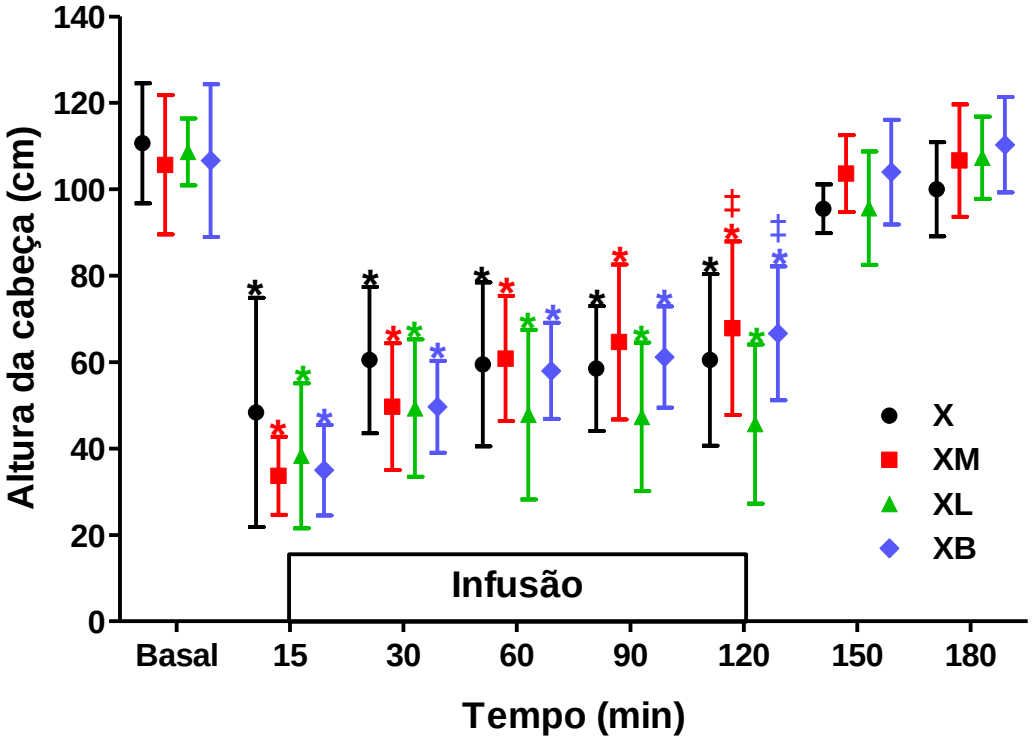

Figura 5 – Valores médios e desvios padrão da altura da cabeça em relação ao piso (cm) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões. *: Diferença significativa em relação ao basal dentro do grupo; ‡: Diferença significativa em relação a XL (*P*<0,05).

Tabela 3 – Medianas e intervalos interquartis (quartil menor-maior) dos escores de ataxia (0-4) e sedação (0-13) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Tempo após o início da administração dos tratamentos (minutos)							
		Basal	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
Escore de ataxia	X	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (1,0-2,0)*	1,0 (1,0-2,0)*	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (0,75-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
	XM	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (1,0-2,0)*	1,0 (1,0-1,0)*	1,0 (1,0-1,0)*	1,0 (1,0-1,0)	0,5 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
	XL	0,0 (0,0-0,0)	1,5 (1,0-2,0)*	2,0 (1,0-2,0)*	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
	XB	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (1,8-2,3)*	1,0 (1,0-1,3)*	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
Escore de sedação	X	0,0 (0,0-0,3)	5,5 (4,0-6,0)*	5,5 (3,3-6,3)*	3,0 (2,8-3,3)	3,5 (2,8-5,3)	3,0 (2,0-3,5)	0,0 (0,0-0,3)	0,0 (0,0-0,0)
	XM	0,0 (0,0-0,5)	5,0 (4,0-6,3)*	5,5 (3,8-7,3)*	3,0 (2,0-4,5)	4,0 (2,3-5,8)	3,5 (0,8-5,0)	0,5 (0,0-1,3)	0,0 (0,0-1,3)
	XL	0,0 (0,0-0,0)	5,0 (4,75-6,0)	5,5 (4,8-7,3)*	5,5 (4,8-6,0)*§	6,0 (4,8-6,3)*	5,0 (5,0-6,3)*	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)
	XB	0,0 (0,0-0,5)	6,5 (5,0-7,3)*	5,0 (4,8-6,0)*	4,0 (3,8-5,0)	4,0 (4,0-4,5)	4,0 (1,0-4,8)	0,0 (0,0-1,8)	0,0 (0,0-1,5)

*: Diferença significativa em relação ao basal; §: Diferença significativa em relação a X (*P*<0,05).

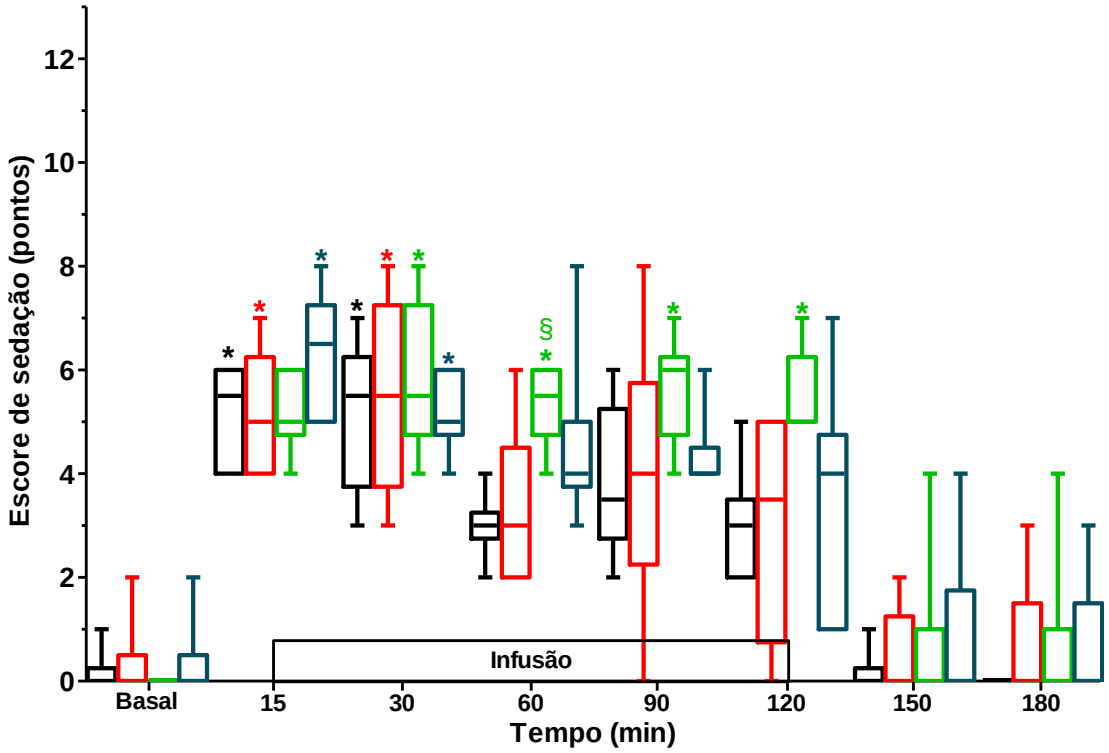

Figura 6 – Escores de sedação (0-13) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais: X (preto), xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM (vermelho), xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL (verde), xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB (azul), xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões. As caixas representam 50% dos valores (quartil menor e maior) e a linha horizontal em seu interior representa a mediana. Os valores mínimos e máximos são representados pelas linhas verticais abaixo e acima das caixas, respectivamente. *: Diferença significativa em relação ao basal; §: Diferença significativa em relação a X (P<0,05).

Tabela 4 – Mediana e intervalos interquartis dos escores de resposta ao toque (0-3), auditiva (0-3) e visual (0-3) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Tempo após o início da administração dos tratamentos (minutos)							
		Basal	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
Resposta ao toque	X	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (0,75-1,25)	1,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,25)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
	XM	0,0 (0,0-0,25)	1,5 (1,0-2,25)*	1,0 (1,0-2,0)*	1,0 (0,75-1,0)	1,0 (0,75-1,25)	1,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,25)	0,0 (0,0-0,0)
	XL	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)*	1,0 (0,75,2,0)	1,0 (0,75-2,0)	1,5 (0,75-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,25)
	XB	0,0 (0,0-0,5)	2,0 (1,5-2,25)	1,5 (0,75-2,0)	1,0 (0,75-1,25)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-1,25)	0 (0,0-0,25)	0,0 (0,0-0,25)
Resposta auditiva	X	0,0 (0,0-0,25)	2,0 (0,75-2,0)	2,5 (0,75-3,0)*	1,0 (0,75-1,25)	1,5 (0,75-3,0)	1,0 (0,75-2,0)	0,0 (0,0-0,25)	0,0 (0,0-0,0)
	XM	0,0 (0,0-0,25)	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-3,0)*	0,5 (0,0-1,25)	1,0 (0,0-2,25)	1,0 (0,0-2,25)	0,0 (0,0-0,25)	0,0 (0,0-0,25)
	XL	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (1,0-1,25)	1,0 (1,0-1,25)	1,0 (0,75-1,5)	1,0 (1,0-1,25)	1,0 (1,0-1,5)*	0,0 (0,0-0,75)	0,0 (0,0-0,75)
	XB	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (1,0-2,25)*	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,5)*	1,0 (1,0-1,0)	0,0 (0,0-1,25)	0,0 (0,0-0,25)	0,0 (0,0-0,0)
Resposta visual	X	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (0,75-1,25)	1,0 (0,75-2,0)	1,0 (0,0-1,25)	1,0 (0,0-1,25)	1,0 (0,0-1,25)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
	XM	0,0 (0,0-0,0)	0,5 (0,0-1,5)	1,0 (0,75-1,5)	0,5 (0,0-1,5)	1,0 (0,0-1,5)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,25)	0,0 (0,0-0,75)
	XL	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (1,0-2,25)	1,0 (1,0-3,0)*	1,0 (1,0-3,0)*	1,5 (1,0-3,0)*	1,5 (1,0-2,25)*	0,0 (0,0-0,75)	0,0 (0,0-0,75)
	XB	0,0 (0,0-0,0)	1,5 (0,75-2,0)*	1,5 (1,0-3,0)*	1,0 (0,75-2,25)	1,5 (0,75-2,25)	1,0 (1,0-1,5)	0,0 (0,0-0,75)	0,0 (0,0-0,25)

*: Diferença significativa em relação ao basal (*P* <0,05).

Tabela 5 - Valores médios±DP do limiar nociceptivo (Volts) em equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais: X (n=6), xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM (n=5), xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL (n=5), xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB (n=5), xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os números em parênteses representam a porcentagem em relação ao valor basal. Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Tempo após o início da administração dos tratamentos (minutos)						
	Basal	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
X	8,5±2,9	12,6±5,6*	12,1±4,5	12,7±4,9*	12,7±5,4*	13,2±6,0*	12,1±4,1	11,0±2,8
		(154)	(148)	(158)	(159)	(165)	(151)	(136)
XM	7,5±2,8	10,4±3,8*	10,7±3,6*	11,9±3,6*	12,1±3,8*	11,8±4,1*	10,5±2,2*	11,1±2,5*
		(140)	(143)	(161)	(164)	(160)	(146)	(154)
XL	6,1±2,5	7,9±2,9	8,6±2,6*	8,9±3,3*	10,0±2,0*	10,1±3,6*	8,0±2,6*	8,1±2,9*
		(132)	(148)	(150)	(180)	(173)	(136)	(138)
XB	9,2±4,5	13,7±7,3*	13,1±6,8*	12,6±6,0*	13,3±6,5*	12,2±5,0	10,9±4,9	9,8±3,7
		(147)	(142)	(138)	(144)	(136)	(119)	(111)

*: Diferença significativa em relação ao basal (*P* <0,05).

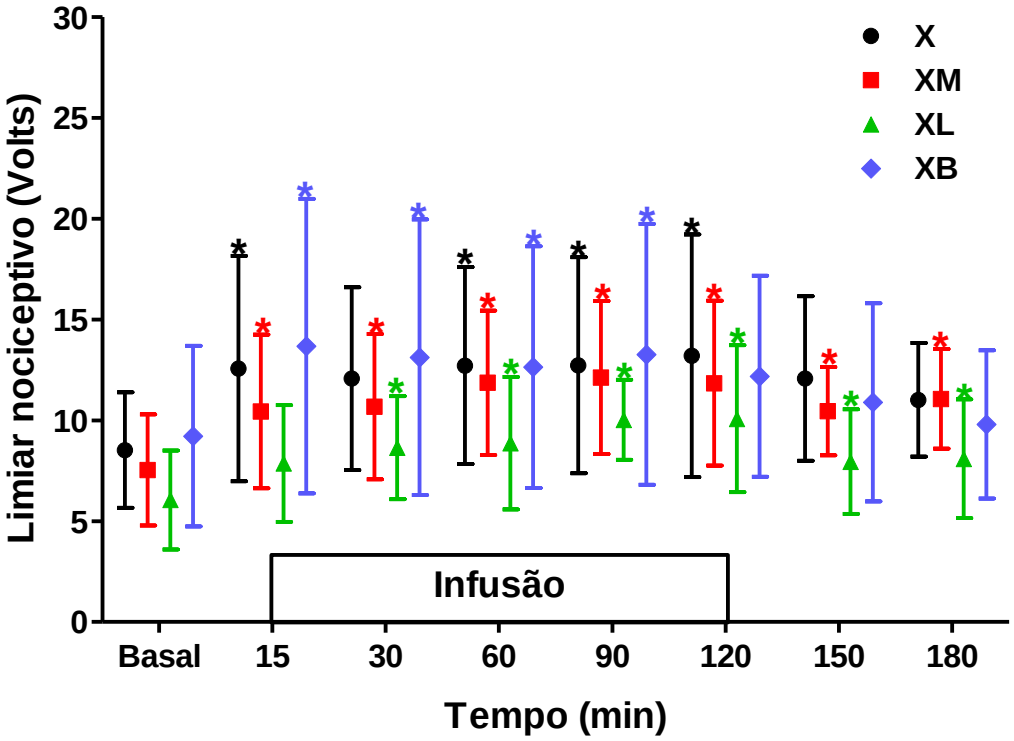

Figura 7 - Valores médios±DP do limiar nociceptivo (Volts) em equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais: X (n=6), xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM (n=5), xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL (n=5), xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB (n=5), xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

Os valores de FC apresentaram redução significativa em relação ao basal em todos os tratamentos aos 5 minutos. Aos 30 minutos, os valores permaneceram significativamente reduzidos nos tratamentos X, XL e XB e aos 60 minutos, somente o XB diferiu em relação ao basal. Após o término das infusões, houve elevação significativa da FC em relação ao basal no tratamento X (momentos 150 e 180 minutos). Os valores de FC não diferiram entre os tratamentos durante ou após as infusões (Tabela 6; Figura 8).

A relação entre a largura do manguito e a circunferência da cauda dos animais foi em média 0,27±0,04. Apenas no tratamento X, houve aumento da PAS em relação ao basal aos 5 minutos, após o qual os valores de PAS reduziram significativamente nesse grupo nos momentos 30, 90 e 120 minutos. Após a

interrupção das infusões, o tratamento XM apresentou valores significativamente maiores de PAS em relação aos demais grupos no momento 180 minutos (Tabela 6; Figura 8).

Durante o período de administração das infusões, não houve diferenças significativas entre tratamentos na FR e $ETCO_2$. Houve redução significativa da FR nos quatro tratamentos durante todo o período de infusão e após a sua interrupção. Os valores desta variável foram significativamente menores no tratamento XL em relação ao XB nos momentos 150 e 180 minutos e menores no XL do que no XM aos 180 minutos. Houve elevação dos valores de $ETCO_2$ em relação ao basal nos tratamentos XM, XL e XB durante todo o período de infusão enquanto que, no tratamento X, os valores desta variável foram maiores que os basais dos 60 as 120 minutos. Após o término das infusões, os valores de $ETCO_2$ retornaram aos basais nos tratamentos XM e XB (aos 180 minutos), mas permaneceram mais elevados que os basais nos tratamentos X e XL (Tabela 7; Figura 8).

A temperatura retal reduziu significativamente em relação ao basal em todos os momentos nos tratamentos XM, XL e XB, mas não houve diferença significativa entre os grupos durante ou após as infusões (Tabela 8).

Não houve diferenças significativas entre os tratamentos nas variáveis hemogasométricas e no lactato. O pH arterial apresentou redução significativa em relação ao basal apenas no grupo XB no momento 30 minutos e os valores de P_aCO_2 aumentaram significativamente aos 60 minutos no XM e no XB. O HCO_3 esteve aumentado no tratamento XM nos tempos 30 e 60 minutos, e somente aos 60 minutos nos tratamentos XL e XB. Os valores de P_aO_2 e lactato não apresentaram diferenças significativas ao longo do tempo em nenhum dos tratamentos (Tabela 9).

A motilidade intestinal foi significativamente menor que o basal no tratamento X de 15 a 120 minutos. Nos tratamentos XM, XL e XB no tempos 60 e 120 minutos, não apresentando diferença significativa entre os tratamentos (Tabela 10; Figura 9).

Tabela 6 - Valores médios±DP da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial sistólica (PAS) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Tempo após o início da administração dos tratamentos (minutos)								
		Basal	**5**	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
FC (bpm)	X	33±6	28±6*	29±6	29±5*	29±6	30±7	30±7	38±7*	39±10*
	XM	38±9	27±2*	31±3	32±5	32±6	34±3	32±3	41±14	44±13
	XL	35±5	26±4*	28±3*	29±2*	30±3	29±5	30±3	36±8	41±9
	XB	35±6	29±6*	32±3	30±2*	31±2*	32±3	34±3	38±5	38±5
PAS (mmHg)	X	157±31	190±31*	149±30	128±28*	136±18	132±18*	134±17*	142±31	147±27†
	XM	159±30	179±18	157±26	146±25	143±14	150±11	154±17	171±36	178±40
	XL	144±32	161±30	150±35	138±22	136±26	137±23	140±22	142±24	138±32†
	XB	155±29	178±39	150±32	148±36	139±31	133±25	133±28	142±34	143±32†

*: Diferença significativa em relação ao basal; †: Diferença significativa em relação a XM (P <0,05).

Tabela 7 - Valores médios±DP da frequência respiratória (FR) e da concentração expirada de dióxido de carbono ($ETCO_2$) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Tempo após o início da administração dos tratamentos (minutos)							
		Basal	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
FR (mpm)	X	18±4	7±2*	6±2*	6±1*	5±1*	5±1*	7±2*	9±4*
	XM	17±6	7±1*	6±1*	5±1*	5±2*	5±1*	8±3*	11±4*‡
	XL	17±5	6±1*	6±1*	6±1*	6±1*	6±1*	6±1*	7±2*
	XB	15±4	7±2*	6±1*	7±2*	6±2*	6±3*	9±3*‡	11±4*‡
$ETCO_2$ (mmHg)	X	40±2	44±3	44±6	47±3*	48±2*	47±4*	46±4*	44±4*
	XM	39±5	44±7*	45±7*	46±6*	46±7*	46±5*	44±4*	42±5
	XL	41±4	45±3*	46±4*	47±4*	47±4*	46±3*	47±4*	46±5*
	XB	43±4	45±4*	46±4*	46±4*	45±5*	46±4*	45±4	44±4

*: Diferença significativa em relação ao basal; ‡: Diferença significativa em relação a XL (P <0,05).

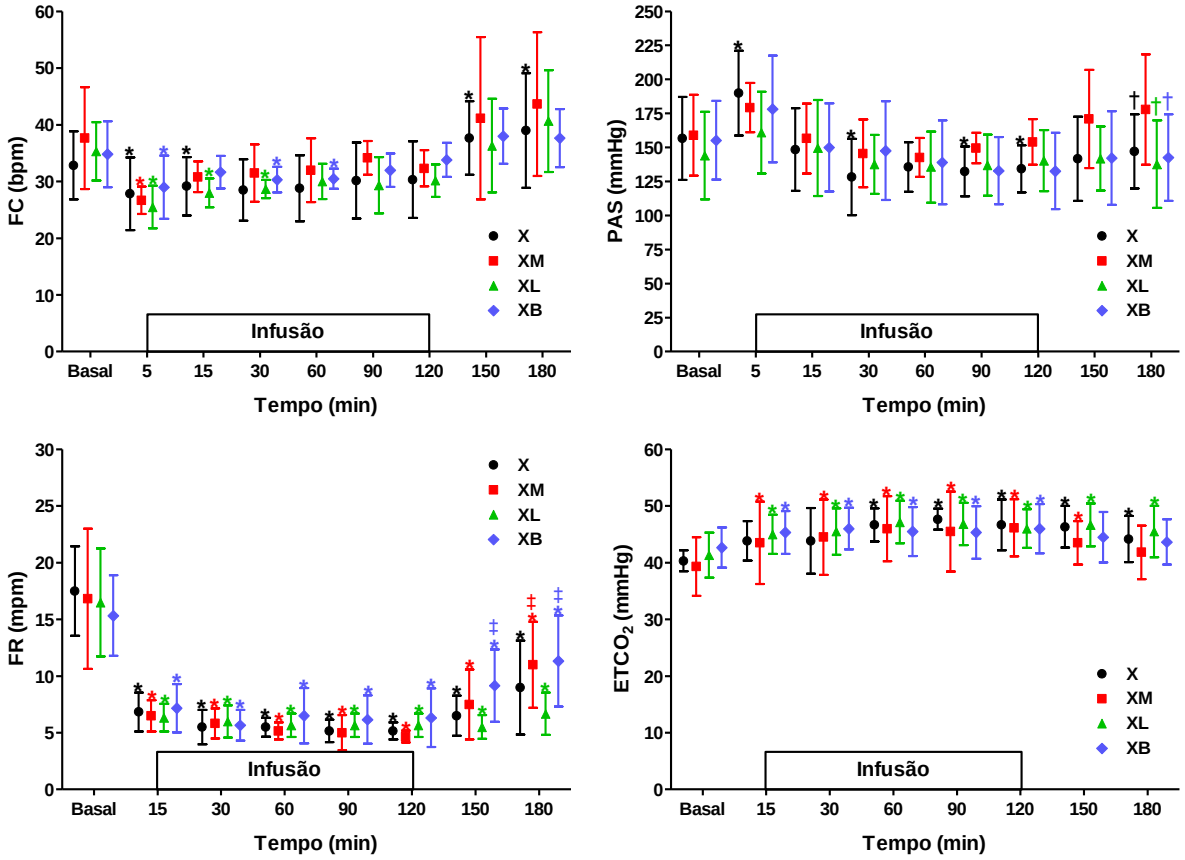

Figura 8 - Valores médios±DP da frequência cardíaca (FC em bpm), pressão arterial sistólica (PAS em mmHg), frequência respiratória (FR em mpm) e concentração expirada de dióxido de carbono ($ETCO_2$ em mmHg) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões. *: Diferença significativa em relação ao basal; ‡: Diferença significativa em relação a XL; †: Diferença significativa em relação a XM (P <0,05).

Tabela 8 - Valores médios±DP da temperatura retal em seis equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). O momento 180 representa 60 minutos após o término das infusões.

		Tempos após o inicio da administração dos tratamentos			
		Basal	**60**	**120**	**180**
Temperatura retal (ºC)	X	37,2±0,2	37,2±0,5	37,0±0,4	37,0±0,4
	XM	37,5±0,5	36,8±0,3*	36,9±0,5*	37,0±0,6*
	XL	37,4±0,4	37,1±0,4*	36,9±0,4*	36,9±0,3*
	XB	37,5±0,3	36,9±0,5*	36,8±0,4*	36,9±0,6*

*:Diferença significativa em relação ao basal (*P* <0,05).

Tabela 9 - Valores médios±DP do pH, pressão parcial de oxigênio (PaO_2) e dióxido de carbono ($PaCO_2$) e íon bicarbonato (HCO_3^-) no sangue arterial em três equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h).

			Tempo após o inicio da administração dos tratamentos (min)	
		Basal	**30**	**60**
pH	X	7,42±0,01	7,43±0,01	7,44±0,01
	XM	7,43±0,01	7,43±0,02	7,44±0,03
	XL	7,44±0,04	7,41±0,01	7,44±0,03
	XB	7,45±0,05	7,43±0,04*	7,43±0,03
PaO_2 (mmHg)	X	80,7±12,1	83,7±6,7	81,3±11,0
	XM	85,0±6,2	84,3±7,8	80,7±3,1
	XL	88,0±1,0	83,7±5,1	86,7±10,0
	XB	88,7±10,7	88,3±7,0	84,0±5,0
$PaCO_2$ (mmHg)	X	40,4±4,0	44,6±0,5	44,0±0,4
	XM	42,4±1,0	46,4±1,2	47,4±2,8*
	XL	40,4±2,1	43,2±1,6	45,8±1,2
	XB	39,8±3,7	46,5±1,3	47,5±2,2*
HCO_3^- (mmol/L)	X	26,0±2,2	29,5±0,9	29,7±1,0
	XM	27,9±0,4	30,5±1,3*	31,9±0,6*
	XL	27,1±0,9	27,5±1,7	30,9±1,3*
	XB	27,6±1,0	30,7±3,3	31,8±3,0*

*: Diferença significativa em relação ao basal (*P* <0,05).

Tabela 10 - Mediana e intervalo interquartis do escore de motilidade intestinal (0-16) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). O momento 180 representa 60 minutos após o término das infusões.

		Tempos após o inicio da administração dos tratamentos (min)				
		Basal	**15**	**60**	**120**	**180**
Motilidade intestinal	X	12,0(9,5-14,5)	4,5(3,8-6,3)*	4,0(4,0-5,0)*	4,0(4,0-5,0)*	8,5(7,0-12,0)
	XM	10,5(7,8-13,3)	5,5(4,0-7,3)	4,0(2,8-5,3)*	4,0(4,0-4,5)*	4,5(4,0-8,3)
	XL	12,0(9,0-15,0)	6,5(4,8-9,3)	4,5(3,5-5,3)*	4,0(4,0-5,0)*	6,5(6,0-11,0)
	XB	9,5(8,0-13,0)	5,0(5,0-6,0)	4,5(4,0-5,3)*	4,0(4,0-4,3)*	7,5(6,0-8,0)

*: Diferença significativa em relação ao basal (*P* <0,05).

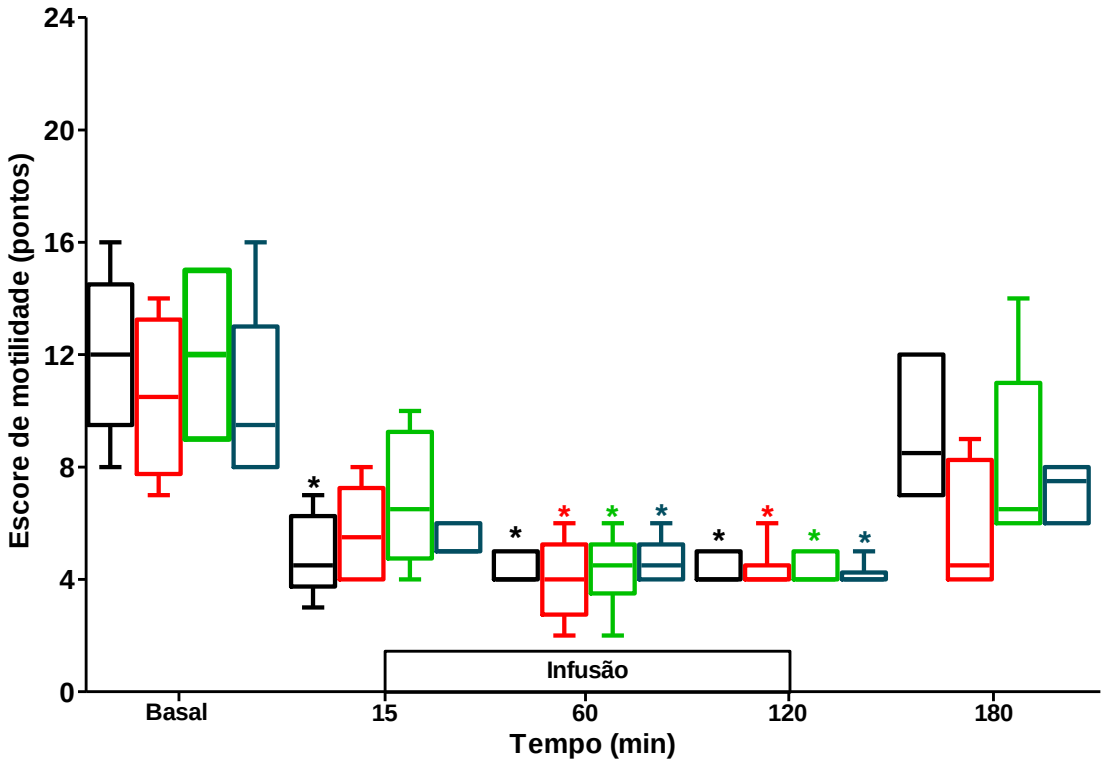

Figura 9 - Mediana e intervalo interquartis do escore de motilidade intestinal (0-16) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos experimentais: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). O momento 180 representa 60 minutos após o término das infusões. As caixas representam 50% dos valores (quartil menor e maior) e a linha horizontal em seu interior representa a mediana. Os valores mínimos e máximos são representados pelas linhas verticais abaixo e acima das caixas, respectivamente. *: Diferença significativa em relação ao basal (*P* <0,05).

DISCUSSÃO

As associações de agonistas alfa-2 adrenérgicos à opioides ou lidocaína, com diferentes doses de bolus e taxas de infusão continua, têm sido constantemente estudadas para a sedação de cavalos em posição quadrupedal, com o objetivo de avaliar os efeitos sedativos, analgésicos/antinociceptivos e a interferência sobre as variáveis fisiológicas. As doses do bolus e das taxas de infusões da xilazina, morfina e butorfanol, foram utilizadas com base nas relatas por Benredouane et al. (2011), onde as associações administradas sob a forma de infusão continua e associadas a anestesia local com lidocaína 2%, promoveram sedação e analgesia adequada para realizar a translocação da artéria carótida em cavalos na posição quadrupedal. Doses semelhantes a do presente estudo de lidocaína demonstraram antinocicepção térmica (Robertson et al., 2005) e elétrica (De Souza et al., 2012) em equinos também na posição quadrupedal.

Em um estudo anterior, (Cruz et al., 2011), a avaliação da altura da cabeça em relação ao piso mostrou-se eficiente para avaliar o grau de sedação, havendo uma correlação linear das áreas sobre a curva desta variável, em relação ao tempo, após a administração de três doses de xilazina (0,25; 0,50 e 0,75 mg/kg). Por outro lado, Ringer et al. (2012) consideraram que o abaixamento de cabeça no cavalo sedado avalia a profundidade da sedação e não a sua qualidade. Segundo os mesmos autores, a qualidade de sedação deve ser avaliada em estudos clínicos com animais submetidos a procedimentos que causem dor. No presente estudo, o grau de sedação foi avaliado através da altura da cabeça em relação ao piso e por uma escala numérica descritiva baseada no grau de ataxia e em respostas ao estímulo de toque, auditivo e visual (Ringer et al., 2013). Com a utilização dessa metodologia, objetivou-se identificar o grau de sedação de forma não interativa (altura da cabeça) e após a realização de estímulos de diversas naturezas pelo avaliador.

Os efeitos sedativo e analgésico dos fármacos da classe dos agonistas alfa-2 estão relacionados à ação agonista sobre receptores alfa-2 em diversos locais do sistema nervoso central e periférico. O efeito sedativo está relacionado à ação agonista do receptor alfa-2A; já a analgesia à dor somática e visceral são mediadas por receptores alfa-2A e alfa-2B, respectivamente (Doherty e Valverde, 2008). Os opioides são analgésicos potentes que atuam em diversos receptores, dos quais o

receptor μ é responsável pelo efeito analgésico mais potente. A ação agonista sobre os receptores *Kappa* e Delta, contribuem de alguma forma, porém promovem analgesia de menor intensidade (Taylor e Clarke, 2009). A lidocaína administrada sob a forma infusão continua intravenosa, promove um aumento da acetilcolina no líquor, aumentando as vias inibitória da dor. O efeito analgésico provavelmente está relacionado a ligação da acetilcolina ao receptor muscarínico do subtipo M3 e liberação de opioides endógenos (Lauretti, 2008)

Em um estudo anterior, realizado em cavalos, durante infusão de xilazina em dose de 0,69 mg/kg/h, a qual é semelhante à do presente estudo (0,65 mg/kg/h), as concentrações plasmáticas do fármaco atingiram o equilíbrio decorridos 45 minutos de infusão e o pico de concentração plasmática ocorreu aos 5 minutos após um bolus inicial de 1 mg/kg do agonista alfa-2 (Ringer et al., 2012). No mesmo estudo, a sedação foi considerada adequada durante todo o período de infusão, caracterizada por altura da cabeça ≤50% do valor basal (Ringer et al., 2012). No presente estudo, os escores de sedação no tratamento X foram significativamente maiores do que o basal somente aos 15 e 30 minutos. A redução na altura da cabeça foi máxima aos 15 minutos (44% do basal), após o qual essa variável apresentou valores relativamente constantes (54 a 55% do basal) até o final da infusão. Diferente do que foi relatado por Ringer et al. (2012), nesse estudo o valor da altura da cabeça nos animais do tratamento X foi >50% do basal a partir dos 30 minutos, o que, segundo os autores desse estudo anterior, caracteriza sedação insuficiente. O fato dos escores de sedação não terem diferido significativamente do basal após 30 minutos reforça que a avaliação interativa da sedação também caracterizou sedação inadequada após 30 minutos no tratamento X. Essa discrepância entre os estudos pode estar relacionada à diferença no bolus inicial de xilazina, o qual foi menor no presente estudo (0,6 mg/kg *versus* 1,0 mg/kg). Concentrações plasmáticas menores (247 ng/mL) foram obtidas em outro estudo anterior (Benredouane et al., 2011), com o emprego de regime de infusão semelhante ao do presente estudo (bolus de 0,5 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h) em comparação ao estudo de Ringer et al. (2012), no qual as concentrações em equilíbrio variaram de 452 a 489 ng/mL. Apesar das concentrações plasmáticas de xilazina não terem sido mensuradas neste estudo, é possível que estas tenham sido menores do que no estudo de Ringer et al. (2012), resultando em menor intensidade de sedação.

A associação dos opioides morfina e butorfanol não intensificou a sedação em comparação ao tratamento X, uma vez que o escore de sedação e a altura da cabeça não diferiram entre os grupos XM, XB e X em nenhum dos momentos durante as infusões. Assim como ocorreu no tratamento X, os escores de sedação nos tratamentos XM e XB diferiram do basal apenas aos 15 e 30 minutos. Adicionalmente, a altura de cabeça permaneceu <50% do basal por 60 minutos no XM e por 30 minutos do XB, resultados que foram similares aos encontrados no grupo X (30 minutos). Em alguns estudos anteriores, realizados em cavalos, foi relatada potencialização da sedação dos agonistas alfa-2 pelos opioides, mas em outros estudos esse efeito não foi evidenciado. Para Corletto et al. (2005), a sedação após a administração de romifidina (100 µg/kg) associada ao butorfanol (50 µg/kg) foi melhor do que a romifidina isoladamente. Em outro estudo, a associação da buprenorfina (5 a 10 µg/kg) incrementou o grau de sedação proporcionado pela detomidina (10 a 20 µg/kg) (Taylor et al., 2013). Contraditoriamente, foi relatado em outro estudo que a infusão contínua de xilazina isoladamente (bolus de 1 mg/kg e infusão de 0,69 mg/kg/h) proporcionou sedação satisfatória em um número maior de animais do que quando associada ao butorfanol (bolus 18 µg/kg e infusão de 25 µg/kg/h) (Ringer et al., 2012). Resultados similares foram relatados por Clarke et al. (1991), que relataram que a sedação dos cavalos com romifidina (40 ou 80 µg/kg) e butorfanol (50 µg/kg) foi semelhante a dos cavalos sedados com romifidina isoladamente.

A associação da lidocaína à xilazina (tratamento XL) resultou em escores de sedação consistentemente maiores do que o tratamento X dos 60 aos 120 minutos, apesar de diferença significativa só ter sido observada aos 60 minutos. Adicionalmente, a altura da cabeça foi significativamente menor no XL do que no XM e XB aos 120 minutos. Finalmente, o tratamento XL foi o único no qual a altura da cabeça permaneceu <50% do basal e os escores de sedação foram significativamente maiores do que o basal durante todo o período de infusão. Esses resultados sugerem a associação XL proporciona sedação de melhor qualidade do que os demais tratamentos. Em um estudo anterior (De Souza et al., 2012), não foram evidenciados maiores escores de sedação em equinos que receberam a infusão de xilazina (bolus de 0,55 mg/kg e infusão de 1,1 mg/kg/h) associada à lidocaína, em regime de infusão semelhante ao deste estudo, do que no tratamento com xilazina isoladamente. A falta de diferenças significativas na sedação entre os tratamentos no estudo anterior se deve provavelmente ao fato da infusão de xilazina

ter sido consideravelmente maior do que a do presente estudo (1,1 mg/kg/h *versus* 0,65 mg/kg/h). É possível que, com a maior taxa de infusão, o grau de sedação já tenha sido intenso com a administração da xilazina isoladamente, não sendo possível detectar diferenças nesta variável com o uso de adjuvantes como a lidocaína. De fato, nesse estudo anterior, a altura da cabeça permaneceu <50% do basal nos animais que receberam apenas a infusão de xilazina. Outro fator que pode justificar a existência de diferença significativa no escore de sedação entre os tratamentos X e XL neste estudo, mas não no anterior (De Souza et al., 2012), é o fato das escalas empregadas para avaliação do escore de sedação terem sido diferentes.

Após a administração de agonistas alfa-2 em equinos, mesmo quando os animais se apresentam profundamente sedados, podem ocorrer reações violentas ao toque (Hall et al., 2001). Em um estudo anterior, os autores observaram que a resposta a um estímulo de toque foi extremamente variável em equinos acordados, com alguns animais apresentando resposta exagerada, enquanto outros não apresentaram reação, mesmo após a realização de forte pressão com um bastão de ponta romba sobre a banda coronária (Ringer et al., 2013). Durante infusões de xilazina e romifidina, os autores observaram que, apesar da resposta ser reduzida pelos agonistas alfa-2, o padrão individual de resposta foi mantido. Dessa forma, os autores consideraram que a resposta ao toque depende mais do comportamento individual do cavalo do que do fármaco administrado ou da intensidade da sedação. No presente estudo, a administração da xilazina isoladamente não modificou de forma significativa a resposta ao toque. Apesar de não terem sido evidenciadas diferenças significativas entre os grupos nesta variável, houve aumento significativo desses escores nos tratamentos XM (aos 15 e 30 minutos) e XL (aos 30 minutos) em relação ao basal, o que pode sugerir que a associação da morfina ou da lidocaína à xilazina possa reduzir a resposta ao toque por um curto período.

Em cavalos que recebem a administração de agonistas alfa-2, a sedação pode ocorrer acompanhada de ataxia (De Souza et al., 2012; Ringer et al., 2012; Ringer et al., 2013; Taylor et al., 2013). Foi relatado em estudos anteriores que a associação de opioides aos agonistas alfa-2 poderia intensificar o grau de ataxia (Ringer et al., 2012; Taylor et al., 2013), aumentando os riscos do animal vir ao decúbito. A administração de bólus IV de 1 mg/kg de xilazina associada a 18 µg/kg de butorfanol, seguida de infusão contínua de 0,65 mg/kg/h e 25 µg/kg/h, respectivamente, resultou em decúbito em 5 animais decorridos 10 a 20 minutos do

bólus inicial (Ringer et al., 2012). Também foi relatado aumento na ataxia quando a xilazina (bolus 0,55 mg/kg e infusão de 1,1 mg/kg/h) foi associada à lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h) (De Souza et al., 2012). Foi sugerido que os opioides podem intensificar a ataxia por impedirem a percepção do animal de sua instabilidade postural (Ringer et al., 2012) enquanto o mecanismo pelo qual a lidocaína pode intensificar a ataxia causada pelos agonistas alfa-2 não foi esclarecido. Uma vez que a lidocaína pode causar sedação leve em equinos (Meyer et al., 2001), é possível que o aumento na ataxia por esse fármaco seja resultante da intensificação na sedação causada pelos agonistas alfa-2.

No presente estudo, os escores de ataxia foram significativamente maiores do que os basais em todos os tratamentos por 30 minutos e até 60 minutos no grupo XM. Diferente do que foi relatado em estudos anteriores, o grau de ataxia não foi maior nos tratamentos XM, XL e XB do que no tratamento X em nenhum dos momentos avaliados. Nenhum animal veio ao decúbito após a administração do bolus ou durante as infusões dos tratamentos. A ausência de ataxia acentuada se deve provavelmente a menor dose de bolus da xilazina (0,6 mg/kg) ou menor taxa de infusão deste fármaco (0,65 mg/kg/h) empregadas no presente estudo em comparação aos estudos anteriores.

O uso do TENS para avaliação nociceptiva em cavalos foi relatado anteriormente por De Souza et al. (2012). Esses pesquisadores mediram a intensidade da corrente elétrica com o auxilio de um osciloscópio no laboratório, mas não no momento da estimulação nos animais. No presente estudo, a tensão elétrica foi mensurada por um osciloscópio durante a aplicação do estimulo. Com essa metodologia, a mensuração da tensão elétrica leva em consideração a resistência da pele, a qual pode variar entre animais. O valor basal do limiar nociceptivo para todos os tratamentos foi de 7,9±3,2 V. Esse valor é semelhante ao relatado em outro estudo, realizado com cinco cavalos, no qual foi relatado que todos os animais responderam à aplicação de estímulo elétrico com tensão de 10 V (Natalini e Robinson, 2000). Nesse mesmo estudo, a intensidade da tensão elétrica era aumentada em incrementos de 10 V, e sendo assim, não é possível afirmar se os animais responderiam a estímulos elétricos de intensidade inferior a 10 V.

No presente estudo, houve aumento significativo do limiar nociceptivo ao estímulo elétrico em todos os tratamentos em relação aos valores basais. As porcentagens máximas de aumento no limiar foram de 65%, 64%, 80% e 47%, respectivamente nos tratamentos X, XM, XL e XB. O aumento do limiar nociceptivo

foi significativo em relação ao basal durante a maior parte do período de infusão em todos os tratamentos, mas não houve diferença significativa entre tratamentos em nenhum dos momentos avaliados. Esses resultados são discrepantes em comparação a estudos anteriores, realizados em cavalos tratados com agonistas alfa-2 em associação a opioides ou à lidocaína, nos quais os autores relataram sinergismo com as associações, resultando em aumento do limiar nociceptivo. Quando o butorfanol (25 µg/kg) ou a levometadona (100 µg/kg) foram associados à detomidina (10 µg/kg), o limiar nociceptivo ao estímulo elétrico aumentou em aproximadamente 400% e 470%, respectivamente, enquanto a detomidina isoladamente, na mesma dose, provocou aumento de apenas 130% (Schatzmann et al., 2001). Além de aumentar o limiar, os opioides também prolongaram a antinocicepção em 45 minutos. No estudo realizado por De Souza et al. (2012), a xilazina (bolus de 0,55 mg/kg e infusão de 1,1 mg/kg) provocou aumento de até 79% do limiar nociceptivo ao estímulo elétrico, enquanto que a sua associação à lidocaína (bolus de 1,3 mg/kg e infusão de 3,0 mg/kg/h) causou aumento de até 158% do limiar.

Baseado nos resultados de estudos anteriores, a elevação do limiar nociceptivo ao estímulo elétrico nos animais dos tratamentos XM, XB e XL foi abaixo do esperado, e o presente estudo não evidenciou potencialização da antinocicepção dos agonistas alfa-2 pelos opioides e pela lidocaína. Uma possível explicação para as discrepâncias entre os estudos está relacionada ao método de avaliação nociceptiva empregado, o qual diferiu entre os estudos. No estudo de Shatzmann et al. (2001), os eletrodos foram conectados a um gerador de corrente contínua, enquanto no presente estudo foi utilizado um aparelho de TENS. Embora o uso do TENS tenha sido relatado (De Souza et al., 2012), nesse estudo anterior a corrente elétrica não foi mensurada no momento da estimulação e os valores exibidos pelo TENS foram convertidos em miliamperes baseado na avaliação da corrente elétrica emitida pelo dispositivo em laboratório. No presente estudo, a tensão elétrica foi mensurada no momento da estimulação elétrica em todas as ocasiões.

Os valores basais de PAS obtidos no presente estudo (154±29 mmHg para todos os grupos) foram maiores que os relatados em estudos anteriores utilizando o Doppler em cavalos conscientes (Parry et al., 1984; Love et al., 2011). Utilizando um manguito cuja largura correspondeu a aproximadamente 50% da circunferência da cauda, Parry et al. (1984) observaram valores de PAS de 112±17 mmHg. Em outro estudo, os valores de PAS foram de 120±10 mmHg, mas a razão

entre a largura do manguito e a circunferência da cauda não foi relatada (Love et al., 2011). A razão entre a largura do manguito e a circunferência da cauda considerada ideal, quando foi realizada tricotomia nesta última, é de 0,38 (Parry et al., 1982). Com base neste estudo anterior, os valores de PAS foram superestimados no presente estudo (razão de 0,27±0,04) e subestimados no estudo de Parry et al., (1984). Entretanto, o presente estudo não objetivou estabelecer valores de PAS em equinos, mas sim avaliar a evolução desta variável ao longo do tempo.

Os principais efeitos cardiovasculares encontrados em cavalos sedados com agonista alfa-2 são redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, aumento inicial da resistência vascular sistêmica, com aumento inicial da pressão arterial seguida de uma redução próxima aos valores basais ou discretamente abaixo destes (Valverde, 2010). Esses efeitos cardiovasculares resultam da redução tônus simpático no sistema nervoso central e aumento da atividade parassimpática (Muir e Hubbell, 2001). De acordo com Yamashita et al. (2000), a duração da depressão cardiovascular pode variar conforme o fármaco e a dose utilizada.

Os efeitos cardiovasculares após a administração dos tratamentos no presente estudo foram característicos dos agonistas alfa-2 adrenérgicos. Os valores médios de FC reduziram significativamente em relação ao basal em todos os tratamentos aos 5 minutos. Aos 30 minutos, apenas o tratamento XM não apresentou valores abaixo do basal e o tratamento XB manteve a FC reduzida até 60 minutos. Houve elevação na PAS em todos os tratamentos aos 5 minutos apesar de diferença significativa só ter sido observada no tratamento X. A partir de 15 minutos, os valores de PAS reduziram discretamente abaixo do basal, mas diferença significativa só foi evidenciada no tratamento X. A associação da lidocaína, morfina ou butorfanol não intensificou os efeitos cardiovasculares da xilazina. Foi relatado, em estudos anteriores, que a excitação provocada pela administração de opioides em equinos pode estimular o sistema cardiovascular (Steffey et al., 2003; Knych et al., 2013) e esse efeito pode evitar a redução da FC e uma possível fase hipotensiva causada pela administração concomitante do agonista alfa-2. Foi observada elevação na FC após a administração de 0,25 e 2 mg/kg de morfina, e aumento na PAS após a maior dose, em equinos anestesiados com isoflurano (Steffey et al., 2003). Aumento da FC também foi relatado após a administração de 100 µg/kg de butorfanol em cavalos conscientes (Knych et al., 2012). No presente estudo, a ausência de diferenças nos valores de FC e PAS entre os tratamentos XM e XB, em relação aos demais, durante as infusões, pode estar relacionada a menores doses

em bolus dos opioides empregadas neste estudo (morfina 0,1 mg/kg, butorfanol 18 µg/kg). Outra possível explicação é que a sedação proporcionada pela xilazina foi suficiente para evitar excitação e estimulação cardiovascular pelos opioides. Em relação à lidocaina, segundo Meyer et al. (2001), as concentrações séricas deste anestésico inferiores às que causam sinais de intoxicação, não levam a alterações na frequência cardíaca e pressão arterial. Adicionalmente, foi relatado em um estudo anterior que a associação da lidocaína em regime de infusão idêntico ao tratamento XL não exacerbou os efeitos da xilazina sobre a FC (De Souza et al., 2012).

A FR reduziu em torno de 58% em todos os tratamentos após a administração do primeiro bolus, acompanhada pelo aumento médio de 10% dos valores de $ETCO_2$. Atribui-se esses resultados ao efeito da sedação com xilazina, como foi observado em estudos anteriores (Cruz et al., 2011; De Souza et al., 2012). Apesar da redução das variáveis respiratórias, essa depressão não apresenta relevância clinica (Muir, 2009). No presente estudo, com base nos resultados hemogasométricos dentro da normalidade para espécie, sugere-se essa irrelevância clínica.

Em cães e gatos, a administração de agonistas alfa-2 pode resultar em diminuição da temperatura corpórea devido à depressão do centro termorregulador e também por um efeito relaxante muscular, reduzindo a capacidade de desencadear tremores musculares (Lemke, 2007). No presente estudo, a temperatura retal dos animais no tratamento X se manteve constante durante os momentos de observação e esse fato se deve provavelmente à maior massa corpórea dos equinos adultos em relação a cães e gatos, o que aumenta a sua capacidade de reter calor. Os resultados deste estudo corroboram com os de estudos anteriores com o uso isolado de agonistas alfa-2 em equinos (Yamashita et al., 2000; De Souza, 2011). Nos tratamentos XM, XL e XB, foi observada redução significativa de até 0,6 ºC em relação ao basal. Os opioides afetam a termorregulação a nível hipotalâmico, o que resulta em redução da temperatura corpórea (Lamont e Matheus, 2007). Os efeitos da lidocaína sobre a termorregulação não foram relatados na literatura consultada. Em um estudo anterior, houve redução não significativa de aproximadamente 0,4^{o}C em equinos submetidos a um regime de infusão similar ao tratamento XL, porém com taxa de infusão de xilazina maior (1,1 mg/kg/h versus 0,65 mg/kg/h) (De Souza, 2011). Apesar de no estudo anterior a redução na temperatura não ter sido significativa, os valores desta variável foram similares entre os estudos.

Adicionalmente, a diminuição na temperatura nos grupos XM, XL e XB foi mínima e não apresenta relevância clínica.

A motilidade intestinal reduziu no tratamento X nos momentos 15, 60 e 120 minutos. Os tratamentos XM, XB e XL estiveram reduzidos apenas no momento 60 e 120 minutos. A hipomotilidade intestinal em cavalos após sedação com alfa-2 agonistas ocorre devido ao seu efeito depressivo no plexo mioentérico, alterando as contrações da musculatura lisa do aparelho digestivo (Freeman e England, 2001). Os opioides não agravaram a hipomotilidade intestinal provocada pelo agonista alfa-2, assim como já foi relatado por Love et al. (2011) e Cruz et al. (2011). Apesar do efeito pró-cinético da lidocaína ter sido relatado anteriormente, a infusão continua de lidocaína associada a xilazina não proporcionou aumento da motilidade intestinal nos cavalos do tratamento XL. Segundo Malone et al. (2006), a infusão intravenosa contínua de lidocaína atua de forma pró-cinética em animais que passaram por cirurgia do aparelho digestivo devido às propriedades antinflamatória, antiendotóxica, analgésica e um efeito direto no peristaltismo do duodeno proximal, ou seja, o efeito pró-cinético ocorre secundariamente aos benefícios que a lidocaína promove no intestino comprometido. Consequentemente, seu efeito parece ser limitado sobre o intestino de animais higidos. Esses pesquisadores ainda relataram que os primeiros efeitos ocorrem em média após 6 horas de infusão, tempo esse superior ao período de infusão no presente estudo.

Após o término das infusões, os escores de sedação, a altura da cabeça e o escore de motilidade retornaram rapidamente aos valores basais, não difereindo destes aos 180 minutos (60 minutos após o fim das infusões). Esses resultados sugerem que os fármacos empregados no presente estudo, com os respectivos regimes de infusão, não resultam em acúmulo durante infusão de até 2 horas. Apesar da metodologia empregada neste estudo não ser confiável para a avaliação da motilidade intestinal, nenhum animal apresentou sinais de compactação ou cólica durante todo o período de realização do estudo. Nos tratamentos XM e XL foi observado que os valores do limiar nociceptivo permaneceram acima dos basais por até 60 minutos após a interrupção das infusões (momento 180 minutos), sugerindo que esses tratamentos podem resultar em analgesia residual.

Aos 180 minutos, os valores de PAS foram significativamente maiores no XM do que nos demais tratamentos. Esse resultado pode ter ocorrido devido o efeito estimulante do SNC pela morfina, o qual pode se prolongar por horas, sendo manifestado após o fim da sedação pela xilazina (Steffey et al., 2003). Nos dois

momentos após o fim das infusões (150 e 180 minutos), os valores de FR e $ETCO_2$ permaneceram respectivamente reduzidos e aumentados em todos os grupos em relação ao basal. Como consequência, houve aumento da $PaCO_2$ nos tratamentos XM e XB, sem alteração concomitante do pH. Esses resultados indicam que os efeitos dos agonistas alfa-2 sobre a respiração podem persistir por pelo menos 60 minutos após as infusões nas doses empregadas no presente estudo. Apesar das diferenças significativas em relação ao basal, as alterações respiratórias foram consideradas de pouca relevância clínica.

CONCLUSÕES

Frente aos resultados obtidos nas condições do presente estudo, é possível concluir que:

1. O grau de sedação proporcionado pela associação da xilazina à lidocaína é mais intenso que o uso isolado da xilazina ou associada aos opioides.

2. Todos os tratamentos produzem antinocicepção ao estimulo elétrico, porém não foram evidenciados benefícios de um tratamento sobre o outro durante as infusões. Os tratamentos XM e XL parecem apresentar efeito antinociceptivo residual após o término das infusões.

3. A associação da morfina, lidocaína ou butorfanol não intensifica os efeitos adversos sobre as variáveis fisiológicas produzidos pela administração da xilazina isoladamente. Todos os tratamentos foram bem tolerados por equinos hígidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Benredouane K, Ringer SK, Fourel I, Lepage OM, Portier KG, Bettschart Wolfensberger R. Comparison of xylazine-butorphanol and xylazine-morphine-ketamine infusions in horses undergoing a standing surgery. The Veterinary Record 2011; 169: 364.

Bettschart-Wolfensberger R, Clarke KW, Vainio O, Aliabadi F, Demuth D. Pharmacokinetics of medetomidine in ponies and elaboration of a medetomidine infusion regime which provides a constant level of sedation. Research in Veterinary Science 1999; 67:41–6.

Brodbelt DC, Blissitt KJ, Hammond RA, Neath PJ, Young LE, Pfeiffer DU. The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. Veterinary Anaesthesia and Analgesia 2008; 35:365–73.

Carregaro AB, Luna SP, Mataqueiro MI, de Queiroz-Neto A. Effects of buprenorphine on nociception and spontaneous locomotor activity in horses. Am J Vet Res 2007; 68:246-50.

Clarke KW, Paton BS. Combined use of detomidine with opiates in the horse. Equine Veterinary Journal 1988; 5:331–4.

Clarke KW, England GCW, Goossens L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine , alone and in combination with butorphanol , in the horse. J Vet Anaesth 1991; 18:25–9.

Corletto F, Raisis A, Brearley JC. Comparison of morphine and butorphanol as pre-anaesthetic agents in combination with romifidine for field castration in ponies. Veterinary Anaesthesia and Analgesia 2005; 1:16–22.

Cruz FSF, Carregaro AB, Machado M, Antonow RR. Sedative and cardiopulmonary effects of buprenorphine and xylazine in horses. The Canadian Journal of Veterinary Research 2011; 75:35–41.

De Rossi R, Jorge TP, Ossuna MR, Carneiro RPB, Alves OD, Zanenga NF. Sedation and Pain Management with Intravenous Romifidine−Butorphanol in Standing Horses. Journal of Equine Veterinary Science 2009; 29:75–81.

De Souza JFF. Avaliação nociceptiva, sedativa e efeitos cardiorrespiratórios da infusão de xilazina isoladamente ou em associação à lidocaína em equinos. 2011. 47f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Vila Velha, Vila Velha. 2011.

De Souza JFF, Monteiro ER, Campagnol D, Ramos RC, Frasson AMF. Evaluation of nociception, sedation, and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of xylazine alone or in combination with lidocaine in horses. Journal of Equine Veterinary Science 2012; 339-45.

Dickey EJ, McKenzie HC 3rd, Brown KA, de Solis CN. Serun concentrations of lidocaine and its metabolites after prolonged infusion in healthy horses. Equine Vet J 2008; 40:348-52.

Doherty T, Frazier DL, Effect os intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. Equine Vet J 1998; 4:300-3.

Doherty T, Valverde A. Farmacologia dos agentes usados em anestesia de equinos. In: Doherty T, Valverde A. Manual de anestesia e analgesia em equinos. São Paulo: Roca; 2008. p. 121-62.

Dzikiti TB, Hellebrekers LJ, Dijk P. Effects of Intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stressrelated hormones in horses undergoing surgery. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 2003; 4:190-5.

England G, Clarke K, Goossens L. Comparasion of the sedative effects of three alfa-2 adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in horse. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 1992; 15:194-201.

England G, Clark K. Alpha2 adrenoreceptor agonists in the horse–a review. British Veterinary Journal 1996; 152:641-657.

Freeman SL, England GC. Effect of romifidine on gastrointestinal motility, assessed by transrectal ultrasonography. Equine Vet. J. 2001; 33:570-576.

Hamm D, Turchi P, Jochle W. Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses. Vet. Rec. 1995; 136:324-327.

Hall LW, Clarke KW, Trim CM. Anaesthesia of the horse. In: Hall LW, Clarke KW, Trim CM. Veterinary Anaesthesia. London: W. B. Saunders; 2001. p. 247-314.

Johnston GM, Eastmen JK, Wood JLN, Taylor PM. The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. Vet. Anaesth. Analg. 2002; 29:159-170.

Kalpravidh M, Lumb WV, Wright M, Heath RB. Analgesic effects of butorphanol in horses: dose-response studies. Am J Vet Res. 1984; 2:211-6.

Kamerling SG, Weckman TJ, DeQuick DJ, Tobin T. A method for studying cutaneous pain perception and analgesia in horses. J Pharmacol Methods. 1985; 3:267-74.

Knych HK, Casbeer HC, McKemie DS, Arthur RM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of butorphanol following intravenous administration to the horse. J Vet Pharmacol Ther. 2013; 36:21-30.

Lamont LA, Matheus KA. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories and analgesic adjuvants. In: Tranquilli WJ, Thurnon JC; Grimm KA. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 4 ed. Iowa: Blackwell. 2007; p. 241-272.

Lauretti GR. Mecanismos envolvidos na Analgesia da lidocaína por via intravenosa. Vet Bras Anestesiologia. 2008; 58:1-7.

Lemke KA. Anticholinergics and sedatives. In: Tranquilli WJ, Thurnon JC; Grimm KA. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 4 ed. Iowa: Blackwell; 2007. p. 203-31.

Love EJ, Taylor PM, Murrell J, Whay HR, Waterman-Pearson AE. Assessment of the sedative effects of buprenorphine administered with 20 µg/kg detomidine in horses. Veterinary Record 2011; 168:409.

Love EJ, Taylor PM, Murrell J, Whay HR. Effects of acepromazine, butorphanol and buprenorphine on thermal and mechanical nociceptive thresholds in horses. Equine veterinary journal 2012; 44:221–5.

Malone E, Ensink J, Turner T, Wilson J, Andrews F, Keegan K, Lumsden J. Intravenous continuous infusion of lidocaine for treatment of equine ileus. Vet Surg. 2006; 1:60–6.

Massone F. Neuroleptoanalgesia e anestesia dissociativa. In: Massone F, editor. Anestesia Veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988. p. 90-2.

Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. Anesthesiology. 1991; 3:581-605.

Meyer Ga, Lin HC, Hanson RR, Hayes TL. Effects of intravenous lidocaine overdose on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse. Equine Vet J. 2001; 5:434-7.

Moens Y. Lanz F, Doherr MG, Schatzmann U. A comparasion of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses. Vet Anaesth Analg. 2003; 3:183-90.

Muir WW, Skarda RT, Sheehan W. Hemodynamic and Respiratory effects of a xylazine-acetylpromazine drug conbination in horses. Am J Vet Res. 1979; 11:1518-22.

Muir WW, Hubbell JAE. Fármacos e técnicas de anestesia local. In: Muir WW, Hubbell JAE, Skarda RT, Bednarski RM, editors. Manual de Anestesia Veterinária. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 2001. p. 45-56.

Muir WW, Wiese AJ, March PA. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. Am J Vet Res. 2003; 64:1155-1160.

Muir WW. Anxiolytics, Nonopioid Sedative-Analgesics, and Opioid Analgesics. In: Muir WW, Hubbell JAE, editors. Equine Anesthesia Monitoring and emergency therapy. 2 ed. Missouri: Souders Elsevier; 2009. p. 185-204.

Natalini CC, Robinson EP. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorfanol, tramadol, and U50488H in horses. Am J Vet Res. 2000; 12:1579-86.

Nolan AM, Hall LW. Combined use of sedatives and opiates in horses. Vet. Rec. 1984; 114:63-67.

Parry BW, McCarthy MA, Anderson GA, Gay CC. Correct occlusive bladder width for indirect blood pressure measurement in horses. Am J Vet Res. 1982; 43:50-4.

Parry BW, McCarthy MA, Anderson GA. Survey of resting blood pressure values in clinically normal horses. Equine Vet J. 1984; 16:53-8.

Ringer SK, Portier KG, Fourel I, Bettschart-Wolfensberger R. Development of a xylazine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. Veterinary Anaesthesia and Analgesia 2012; 1:1–11.

Ringer SK, Portier K, Torgerson PR, Castagno R, Bettschart-Wolfensberger R. The effects of a loading dose followed by constant rate infusion of xylazine compared with romifidine on sedation, ataxia and response to stimuli in horses. Veterinary Anaesthesia and Analgesia 2013; 2:157–65.

Robertson SA, Sanchez LC, Merritt AM, Doherty TJ. Effects of systemic lidocaine on visceral and somatic nociception in concious horses. Equine Vet J. 2005; 37:122-27.

Sanchez LC, Elfenbein JR, Robertson SA. Effect of acepromazine, butorphanol, or N-butylscopolammonium bromide on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious horses. Am J Vet Res. 2008; 5:579-85.

Schatzman U, Armbruster S, Stucki F, Busato A, Kohler I. Analgesic effects of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 2001; 6:337-42.

Solano AM, Valverde V, Desrochers A, Nykamp S, Boure LP. Behavioural and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of medetomidine and morphine for sedation during standing laparoscopy in horses. Equine Veterinary Journal 2009; 2:153–9.

Spyridaki M, Lyris E, Georgoulakis I, Kouretas D, Konstantinidou M, Georgakopoulos CG. Determination of xylazine and its metabolites by GC-MS in equine urine for doping analysis. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis 2004; 1:107–16.

Steffey EP, Eisele JH, Baggot JD. Interactions of morphine and isoflurane in horses. Am J Vet Res. 2003; 64:166-75.

Taylor PM. Chemical restraint of the standing horse. Equine Vet J. 1985; 4:269-73.

Taylor PM, Clarke KW. Sedação e Medicação pré-anestésica. In: Taylor PM, Clarke KW, editors. Manual de Anestesia em Equinos. 2 ed. São Paulo: Editora Medvet; 2009. 17-27.

Taylor P, Coumbe K, Henson F, Scott D, Taylor A. Evaluation of sedation for standing clinical procedures in horses using detomidine combined with buprenorphine. Veterinary Anaesthesia and Analgesia 2013; 31:1–11.

Valverde A, Rickey E, Sinclair M, Rioja E, Pedernera J, Hathway A, Cruz A. Comparasion of cardiovascular fuction and quality of recovery in isoflurane-anaesthetised horses administered a constant rate infusion of lidocaine or lidocaine and medetomidine during elective surgery. Equine Vet. J. 2010; 3:192-9.

Valverde A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. The Veterinary Clinics of North America 2010; 3:515–32.

Vitarnen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipazole. Acta Vet Scand Suppl. 1989; 85:29-37.

Yamashita K, Tsubakishita S, Futaoka S, Ueda I, Hamaguchi H, Seno T, Katoh S, Izumisawa Y, Katoni T, Muir WW. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. J Med Vet Sci. 2000; 10:1025-32.

Zullian C, Menozzi A, Pozzoli C, Poli E, Bertini S. Effects of α2-adrenergic drugs on small intestinal motility in the horse: an in vitro study. Veterinary Journal Elsevier 2011; 187:342–6.

APÊNDICE I
VALORES INDIVIDUAIS DAS VARIÁVEIS RELATADAS

Apêndice I.I. Valores da altura da cabeça (cm) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão						
	Basal	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
				X				
Animal 1	96	88	75	80	68	57	90	98
Animal 2	94	25	50	48	48	48	94	82
Animal 3	110	70	82	75	80	82	106	94
Animal 4	112	40	61	57	58	66	92	110
Animal 5	126	48	60	68	58	80	97	108
Animal 6	126	19	35	29	39	30	94	108
				XM				
Animal 1	90	30	50	60	72	82	98	92
Animal 2	84	20	34	43	35	40	90	94
Animal 3	104	34	74	86	88	86	104	108
Animal 4	120	35	38	55	55	88	108	116
Animal 5	124	48	58	66	68	54	116	126
Animal 6	112	35	44	55	70	57	106	104
				XL				
Animal 1	98	43	48	68	66	68	82	92
Animal 2	106	27	33	15	20	25	100	106
Animal 3	114	70	80	65	66	56	104	114
Animal 4	104	25	45	40	45	40	94	108
Animal 5	120	35	45	43	44	60	114	120
Animal 6	110	30	45	56	43	25	80	104
				XB				
Animal 1	78	35	43	55	75	76	104	94
Animal 2	100	30	36	52	70	88	100	104
Animal 3	104	30	65	55	55	68	104	110
Animal 4	128	25	53	57	55	60	112	118
Animal 5	122	35	44	49	44	42	120	126
Animal 6	108	55	57	80	68	66	84	110

Apêndice I.II. Valores do limiar nociceptivo (Volts) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão						
	Basal	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
				X				
Animal 1	5,15	7,56	7,4	8,88	9,86	10,15	10	10
Animal 2	7,12	8,2	8,28	8,72	8,8	9,57	9,2	9,72
Animal 3	10,9	12,5	12,4	11,6	11,6	12,3	11,5	10,5
Animal 4	7,48	10,06	10,45	11,1	8,92	8,08	8,2	7,6
Animal 5	13	14,4	14,1	14,2	14,4	14,5	14,4	15,8
Animal 6	7,5	22,7	19,8	21,8	22,8	24,6	19,15	12,5
				XM				
Animal 1	4,4	6,3	6,3	6,56	7,7	8	8,04	8,11
Animal 2	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
Animal 3	5,28	8,32	7,98	9,76	8,48	8,6	8,24	9,41
Animal 4	7,64	8,56	10,65	14,3	13,8	10,3	11,5	11
Animal 5	11	14,6	14,3	13,9	14,46	17,13	12,9	14,4
Animal 6	9,38	14,4	14,2	14,8	16,2	15,2	11,6	12,4
				XL				
Animal 1	3,66	5,52	6,36	6,44	9,72	8,36	5,08	4,72
Animal 2	6,64	7,96	8,96	8,32	9,04	8,48	7,92	8,68
Animal 3	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
Animal 4	5,44	6,72	7,32	8,03	8,24	8,36	6,16	5,72
Animal 5	4,56	6,32	7,68	6,96	9,72	8,6	8,8	9,25
Animal 6	9,97	12,8	12,9	14,6	13,4	16,6	11,8	12,1
				XB				
Animal 1	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
Animal 2	6,56	8,12	8,48	8,88	9,36	9,6	9,2	9,84
Animal 3	12,35	17,5	15,05	16,1	17,4	15,6	14,6	13,7
Animal 4	6,32	12,1	11,7	10,8	11	9,6	8,1	7,52
Animal 5	5,35	6,4	6,52	6,24	6,32	7,04	5,3	4,96
Animal 6	15,53	24,3	23,9	21,2	12,3	19,1	17,3	13

NM: não mensurado.

Apêndice I.III. Escores da motilidade intestinal em seis equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão			
	Basal	**15**	**60**	**120**	**180**
			X		
Animal 1	11	3	4	4	7
Animal 2	10	6	4	4	7
Animal 3	8	4	4	4	9
Animal 4	16	4	5	4	8
Animal 5	13	7	5	5	12
Animal 6	14	5	4	5	12
			XM		
Animal 1	7	8	5	6	9
Animal 2	14	6	2	4	4
Animal 3	8	4	4	4	4
Animal 4	8	4	3	4	5
Animal 5	13	5	6	4	8
Animal 6	13	7	4	4	4
			XL		
Animal 1	9	4	5	5	7
Animal 2	10	5	4	4	6
Animal 3	14	8	2	4	10
Animal 4	9	5	4	4	6
Animal 5	15	9	5	4	6
Animal 6	15	10	6	5	14
			XB		
Animal 1	16	5	5	4	7
Animal 2	9	5	4	4	8
Animal 3	12	5	5	4	6
Animal 4	10	6	4	5	6
Animal 5	8	5	4	4	8
Animal 6	8	6	6	4	8

Apêndice I.IV. Valores da frequência cardíaca (bpm) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão							
	Basal	**5**	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
					X				
Animal 1	32	28	29	30	30	31	32	38	40
Animal 2	24	22	24	24	24	24	24	32	28
Animal 3	37	30	32	30	35	34	34	44	44
Animal 4	40	38	34	33	34	36	36	44	52
Animal 5	36	29	34	34	30	36	36	40	44
Animal 6	28	20	22	20	20	20	20	28	26
					XM				
Animal 1	36	24	32	29	31	34	32	35	39
Animal 2	32	24	31	28	28	30	30	28	32
Animal 3	32	28	30	32	34	32	32	40	48
Animal 4	39	28	32	40	40	38	36	64	64
Animal 5	55	30	34	34	35	37	36	52	49
Animal 6	32	26	26	26	24	34	28	28	30
					XL				
Animal 1	30	24	24	26	28	26	27	32	38
Animal 2	32	25	28	30	28	25	28	34	34
Animal 3	38	27	28	28	34	33	32	52	52
Animal 4	36	32	28	28	32	36	32	36	36
Animal 5	44	24	32	30	32	32	34	36	52
Animal 6	32	21	28	30	26	24	28	28	32
					XB				
Animal 1	33	25	28	29	29	33	34	38	38
Animal 2	30	25	28	28	30	30	36	36	34
Animal 3	44	34	33	33	32	35	35	38	44
Animal 4	38	34	34	32	32	33	34	42	42
Animal 5	36	34	34	32	32	34	36	44	38
Animal 6	28	22	33	28	28	27	28	30	30

Apêndice I.V. Valores da pressão arterial sistólica (mmHg) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão							
	Basal	**5**	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
					X				
Animal 1	124	200	141	108	124	124	124	100	115
Animal 2	156	182	132	128	132	124	128	130	138
Animal 3	176	194	164	156	154	152	152	178	158
Animal 4	190	192	172	168	160	156	142	158	182
Animal 5	178	234	182	112	132	130	152	168	170
Animal 6	116	138	100	98	112	108	108	116	120
					XM				
Animal 1	180	208	180	164	160	150	170	186	182
Animal 2	136	168	148	136	136	152	146	190	168
Animal 3	168	172	168	168	154	152	158	162	212
Animal 4	186	192	186	130	134	158	162	200	202
Animal 5	174	178	138	168	150	158	164	186	202
Animal 6	110	158	120	108	122	128	124	102	102
					XL				
Animal 1	108	128	122	120	124	128	130	142	108
Animal 2	148	148	146	148	124	134	138	130	138
Animal 3	190	200	178	168	162	140	152	168	168
Animal 4	166	190	200	152	170	170	164	158	164
Animal 5	144	168	148	126	134	148	156	152	158
Animal 6	108	132	104	112	100	102	102	102	90
					XB				
Animal 1	180	186	196	212	178	140	164	190	152
Animal 2	140	158	110	106	108	116	116	112	112
Animal 3	172	196	172	152	148	140	122	152	172
Animal 4	176	198	160	142	154	158	152	158	162
Animal 5	160	222	142	152	150	152	152	148	164
Animal 6	104	110	120	122	96	92	90	94	94

Apêndice I.VI. Valores da concentração expirada de dióxido de carbono (mmHg) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão						
	Basal	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
				X				
Animal 1	42	39	35	43	46	42	43	41
Animal 2	38	43	39	44	46	46	46	42
Animal 3	42	48	50	51	51	52	49	46
Animal 4	42	47	49	48	48	49	50	51
Animal 5	39	45	45	48	48	50	49	45
Animal 6	39	41	45	46	47	41	41	40
				XM				
Animal 1	31	31	33	37	34	38	37	38
Animal 2	36	39	40	41	40	42	44	41
Animal 3	39	45	47	48	49	49	41	35
Animal 4	45	48	49	52	52	51	46	44
Animal 5	43	50	50	49	51	49	46	47
Animal 6	42	48	48	49	47	48	47	46
				XL				
Animal 1	38	40	40	43	42	41	40	38
Animal 2	37	42	41	42	43	43	46	44
Animal 3	43	45	46	49	46	46	48	48
Animal 4	48	48	50	50	50	48	51	51
Animal 5	40	49	48	51	50	50	49	48
Animal 6	42	46	48	48	50	48	46	44
				XB				
Animal 1	42	41	43	41	41	41	38	37
Animal 2	38	40	40	39	38	40	40	41
Animal 3	40	48	49	49	48	49	48	45
Animal 4	48	48	48	48	49	48	48	46
Animal 5	43	47	47	48	48	50	48	48
Animal 6	45	48	49	48	48	48	45	45

Apêndice I.VII. Valores da frequência respiratória (mpm) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão						
	Basal	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
				X				
Animal 1	24	9	8	6	6	6	9	15
Animal 2	14	5	6	4	4	4	6	6
Animal 3	19	9	6	5	5	5	8	13
Animal 4	19	6	5	6	6	6	6	6
Animal 5	15	6	4	6	6	5	6	9
Animal 6	14	6	4	6	4	5	4	5
				XM				
Animal 1	18	9	8	6	8	5	8	8
Animal 2	20	7	6	5	4	5	6	8
Animal 3	19	6	5	5	5	4	6	14
Animal 4	25	6	6	5	4	5	13	16
Animal 5	9	6	6	6	5	5	8	13
Animal 6	10	5	4	4	4	4	4	7
				XL				
Animal 1	18	8	8	7	7	7	6	9
Animal 2	17	7	7	6	6	5	6	7
Animal 3	24	7	4	4	4	6	5	8
Animal 4	13	5	6	5	5	6	4	4
Animal 5	17	5	6	6	6	4	5	7
Animal 6	10	6	5	6	6	6	7	5
				XB				
Animal 1	15	8	8	9	7	9	12	17
Animal 2	20	11	5	10	10	10	10	12
Animal 3	18	6	4	5	5	4	9	15
Animal 4	10	5	5	6	6	6	13	9
Animal 5	13	7	6	5	5	5	6	8
Animal 6	16	6	6	4	4	4	5	7

Apêndice I.VIII. Escores totais de sedação em seis equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão						
	Basal	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
				X				
Animal 1	0	6	7	3	6	3	1	0
Animal 2	0	6	6	3	3	3	0	0
Animal 3	0	4	3	4	2	2	0	0
Animal 4	0	4	4	3	3	3	0	0
Animal 5	1	5	6	3	4	2	0	0
Animal 6	0	6	5	2	5	5	0	0
				XM				
Animal 1	2	6	7	2	5	5	2	1
Animal 2	0	4	3	4	4	5	0	0
Animal 3	0	4	5	2	3	0	0	0
Animal 4	0	6	6	4	4	1	0	0
Animal 5	0	4	4	2	0	2	0	0
Animal 6	0	7	8	6	8	5	1	3
				XL				
Animal 1	0	5	4	4	4	5	0	0
Animal 2	0	6	8	6	7	5	0	0
Animal 3	0	4	5	6	6	5	0	0
Animal 4	0	5	5	5	5	5	0	0
Animal 5	0	5	6	6	6	6	0	0
Animal 6	0	6	7	5	6	7	4	4
				XB				
Animal 1	2	5	4	3	4	4	1	1
Animal 2	0	8	5	4	4	1	0	0
Animal 3	0	5	5	4	4	1	0	0
Animal 4	0	6	5	4	4	4	0	0
Animal 5	0	7	6	4	4	4	0	0
Animal 6	0	7	6	8	6	7	4	3

Apêndice I.IX. Escores de ataxia em seis equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão						
	Basal	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
				X				
Animal 1	0	2	1	1	1	1	0	0
Animal 2	0	2	2	1	1	1	0	0
Animal 3	0	2	1	1	1	1	0	0
Animal 4	0	1	2	1	1	1	0	0
Animal 5	0	1	1	1	1	0	0	0
Animal 6	0	2	1	1	1	1	0	0
				XM				
Animal 1	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 2	0	2	1	1	1	1	0	0
Animal 3	0	2	1	1	1	0	0	0
Animal 4	0	1	1	1	1	0	0	0
Animal 5	0	1	1	1	0	0	0	0
Animal 6	0	1	1	1	1	1	0	0
				XL				
Animal 1	0	2	1	1	1	1	0	0
Animal 2	0	2	2	1	1	1	0	0
Animal 3	0	1	2	1	1	1	0	0
Animal 4	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 5	0	1	2	2	2	2	0	0
Animal 6	0	2	2	2	2	2	0	0
				XB				
Animal 1	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 2	0	3	1	1	1	0	0	0
Animal 3	0	2	1	1	1	0	0	0
Animal 4	0	2	1	1	1	1	0	0
Animal 5	0	2	2	1	1	1	0	0
Animal 6	0	2	1	1	1	1	0	0

Apêndice I.X. Escores de resposta ao toque em seis equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão						
	Basal	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
				X				
Animal 1	0	1	1	0	0	0	0	0
Animal 2	0	1	0	0	0	0	0	0
Animal 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 4	0	2	1	1	1	1	0	0
Animal 5	0	1	1	1	0	0	0	0
Animal 6	0	1	1	0	1	0	0	0
				XM				
Animal 1	1	3	2	1	2	1	1	0
Animal 2	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 3	0	1	1	1	1	0	0	0
Animal 4	0	2	2	1	1	1	0	0
Animal 5	0	1	1	1	0	1	0	0
Animal 6	0	2	1	0	1	0	0	0
				XL				
Animal 1	0	1	1	1	1	2	0	0
Animal 2	0	0	1	1	1	1	0	0
Animal 3	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 4	0	2	2	2	2	2	0	0
Animal 5	0	2	2	2	2	2	0	0
Animal 6	0	0	1	0	0	0	0	1
				XB				
Animal 1	2	2	2	1	2	2	1	1
Animal 2	0	2	1	1	0	0	0	0
Animal 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 4	0	2	2	1	1	1	0	0
Animal 5	0	3	2	2	2	1	0	0
Animal 6	0	2	1	1	1	1	0	0

Apêndice I.XI. Escores de resposta auditiva em seis equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão						
	Basal	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
				X				
Animal 1	0	2	3	2	3	2	1	0
Animal 2	0	2	3	1	1	1	0	0
Animal 3	0	0	0	1	0	0	0	0
Animal 4	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 5	1	2	3	0	3	1	0	0
Animal 6	0	2	2	1	2	2	0	0
				XM				
Animal 1	1	2	3	0	2	3	1	1
Animal 2	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 3	0	1	2	0	0	0	0	0
Animal 4	0	2	2	1	1	0	0	0
Animal 5	0	1	1	0	0	1	0	0
Animal 6	0	1	3	2	3	2	0	0
				XL				
Animal 1	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 2	0	2	2	3	2	1	0	0
Animal 3	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 4	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 5	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 6	0	1	1	0	1	3	3	3
				XB				
Animal 1	0	2	1	1	1	1	0	0
Animal 2	0	1	1	1	1	0	0	0
Animal 3	0	1	1	1	1	0	0	0
Animal 4	0	1	1	1	1	0	0	0
Animal 5	0	1	1	1	1	0	0	0
Animal 6	0	3	1	3	1	2	1	0

Apêndice I.XII. Escores de resposta visual em seis equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão						
	Basal	**15**	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**
				X				
Animal 1	0	1	2	1	2	0	0	0
Animal 2	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 3	0	2	2	2	1	1	0	0
Animal 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 5	0	1	1	1	0	1	0	0
Animal 6	0	1	1	0	1	2	0	0
				XM				
Animal 1	0	0	1	0	0	0	0	0
Animal 2	0	0	0	1	1	2	0	0
Animal 3	0	0	1	0	1	0	0	0
Animal 4	0	1	1	1	1	0	0	0
Animal 5	0	1	1	0	0	0	0	0
Animal 6	0	3	3	3	3	2	1	3
				XL				
Animal 1	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 2	0	2	3	1	3	2	0	0
Animal 3	0	1	1	3	2	2	0	0
Animal 4	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 5	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 6	0	3	3	3	3	3	3	3
				XB				
Animal 1	0	2	1	1	1	1	0	0
Animal 2	0	2	2	1	2	1	0	0
Animal 3	0	2	3	2	2	1	0	0
Animal 4	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 5	0	1	1	0	0	1	0	0
Animal 6	0	0	3	3	3	3	3	1

Apêndice I.XIII. Valores da temperatura retal (ºC) em seis equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão		
	Basal	**60**	**120**	**180**
		X		
Animal 1	37	36,7	36,6	36,7
Animal 2	37	36,4	36,5	36,6
Animal 3	37,3	37,6	37,6	37,6
Animal 4	37,1	37,7	37,3	37,4
Animal 5	37,4	37,6	37,2	37,2
Animal 6	37,2	37,1	36,8	36,6
		XM		
Animal 1	38	36,7	37	37,2
Animal 2	37,8	36,9	36,9	36,9
Animal 3	37,7	37,3	37,4	37,2
Animal 4	37,7	36,8	37,3	37,4
Animal 5	37	36,9	36,8	37,4
Animal 6	36,6	36,4	36	35,8
		XL		
Animal 1	37	36,2	36,4	36,8
Animal 2	37,8	37,1	37	37
Animal 3	37,9	37,4	37,5	37,4
Animal 4	37,6	37,4	37	37
Animal 5	37,3	37	36,5	36,7
Animal 6	37	37,2	37	36,5
		XB		
Animal 1	37,5	37,1	36,6	37,3
Animal 2	37,5	36,7	36,4	36,2
Animal 3	38	37,7	37,6	37,8
Animal 4	37,4	36,4	36,8	36,6
Animal 5	37,8	36,7	36,6	36,8
Animal 6	37	36,5	36,6	36,6

Apêndice I.XIV. Valores de pH arterial em três equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão	
	Basal	**30**	**60**
		X	
Animal 4	7,426	7,422	7,429
Animal 5	7,421	7,443	7,45
Animal 6	7,405	7,418	7,432
		XM	
Animal 4	7,434	7,427	7,412
Animal 5	7,429	7,448	7,468
Animal 6	7,413	7,402	7,43
		XL	
Animal 4	7,412	7,399	7,406
Animal 5	7,477	7,42	7,442
Animal 6	7,417	7,413	7,463
		XB	
Animal 4	7,398	7,383	7,397
Animal 5	7,483	7,446	7,451
Animal 6	7,474	7,45	7,449

Apêndice I.XV. Valores de pressão parcial de dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$,mmHg) em três equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão	
	Basal	**30**	**60**
		X	
Animal 4	41,2	44,2	43,9
Animal 5	36,1	44,6	44,4
Animal 6	43,9	45,1	43,6
		XM	
Animal 4	42,2	47,5	50,3
Animal 5	41,6	45,2	44,7
Animal 6	43,5	46,5	47,1
		XL	
Animal 4	41,9	41,7	46,7
Animal 5	38	44,9	46,3
Animal 6	41,3	43,1	44,4
		XB	
Animal 4	43,7	45,4	46,8
Animal 5	36,3	46,1	45,7
Animal 6	39,3	47,9	50

Apêndice I.XVI. Valores de pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2, mmHg) em três equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão	
	Basal	**30**	**60**
		X	
Animal 4	68,0	76,0	69,0
Animal 5	92,0	87,0	85,0
Animal 6	82,0	88,0	90,0
		XM	
Animal 4	78	78	80
Animal 5	90	82	78
Animal 6	87	93	84
		XL	
Animal 4	89	85	79
Animal 5	87	78	83
Animal 6	88	88	98
		XB	
Animal 4	82	89	89
Animal 5	83	81	79
Animal 6	101	95	84

Apêndice I.XVII. Valores de íon bicarbonato (HCO_3^-, mmol/L) arterial em três equinos submetidos a quatro tratamentos: X, xilazina (bolus 0,60 mg/kg e infusão de 0,65 mg/kg/h); XM, xilazina (mesmas doses) e morfina (bolus 0,1 mg/kg e infusão de 0,1 mg/kg/h); XL, xilazina (mesmas doses) e lidocaína (bolus 1,3 mg/kg e infusão de 3 mg/kg/h); XB, xilazina (mesmas doses) e butorfanol (bolus 0,018 mg/kg e infusão de 0,024 mg/kg/h). Os momentos 150 e 180 representam respectivamente 30 e 60 minutos após o término das infusões.

		Infusão	
	Basal	**30**	**60**
		X	
Animal 4	27,1	28,8	29,1
Animal 5	23,5	30,5	30,9
Animal 6	27,5	29,1	29,1
		XM	
Animal 4	28,3	31,3	32
Animal 5	27,5	31,2	32,4
Animal 6	27,8	29	31,2
		XL	
Animal 4	26,6	25,8	29,4
Animal 5	28,1	29,1	31,6
Animal 6	26,6	27,5	31,8
		XB	
Animal 4	26,9	27	28,8
Animal 5	27,2	31,7	31,8
Animal 6	28,8	33,3	34,7