

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**ESTUDO DOS EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIO,
HEMOGASOMÉTRICO E SEDATIVO DA INFUSÃO DE DETOMIDINA
ISOLADAMENTE E ASSOCIADA À MORFINA EM MUARES NA
POSIÇÃO QUADRUPEDAL**

RENAN BERNARDO LOBO

VILA VELHA

AGOSTO / 2017

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**ESTUDO DOS EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIO,
HEMOGASOMÉTRICO E SEDATIVO DA INFUSÃO DE DETOMIDINA
ISOLADAMENTE E ASSOCIADA À MORFINA EM MUARES NA
POSIÇÃO QUADRUPEDAL**

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

RENAN BERNARDO LOBO

VILA VELHA

AGOSTO / 2017

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

L799e Lobo, Renan Bernardo.
Estudo dos efeitos cardiorrespiratório, hemogasométrico e sedativo da infusão de detomidina isoladamente e associada à morfina em muarens na posição quadrupedal . / Renan Bernardo Lobo. – 2018.
32 f.: il.

Orientador: Betânia Souza Monteiro.
Dissertação (mestrado em Ciência Animal) - Universidade Vila Velha, 2018.
Inclui bibliografias.

1. Medicina veterinária. 2. Sistema cardiopulmonar. I. Monteiro, Betânia Souza. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 636.89

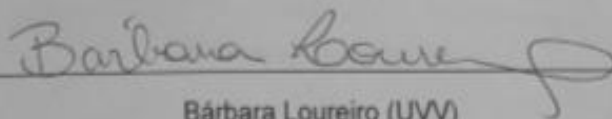
RENAN BERNARDO LOBO

ESTUDO DOS EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIO,
HEMOGASOMÉTRICO E SEDATIVO DA INFUSÃO DE
DETOMIDINA ISOLADAMENTE E ASSOCIADA À MORFINA EM
MUARES NA POSIÇÃO QUADRUPEDAL

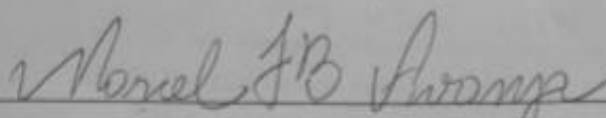
Dissertação apresentada a Universidade Vila
Velha, como pré-requisito do Programa de
Pós-graduação em Ciência Animal, para a
obtenção do grau de Mestre em Ciência
Animal.

Aprovada em 30 de Agosto de 2017,

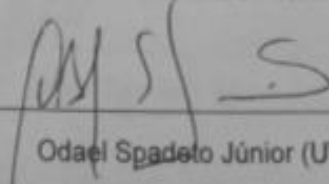
Banca Examinadora:



Bárbara Loureiro (UVV)



Marcel Ferreira Bastos Avanza (UVV)



Odael Spadeto Júnior (UVV)



Betânia Souza Monteiro (Orientador)

DEDICATÓRIA:

Este trabalho é dedicado a minha família, em especial ao meu pai, a quem dedico cada passo que dou e que nunca sairá da memória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família e amigos que estão sempre apoiando minhas escolhas e foram de fundamental importância por ter chegado aonde cheguei.

Agradeço a todos os professores e colaboradores que de alguma forma participaram na realização deste projeto, Júlia da Penha Piccoli Rangel, Laura Monteiro de Castro Conti e Carlos Henrique Tavares Mathias.

Agradeço especialmente a minha orientadora Betânia Souza Monteiro por ter aceitado o desafio de me orientar durante esse processo.

Agradeço a Universidade Vila Velha (UVV) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo (FAPES) por todo o suporte estrutural e a concessão da bolsa de estudo, que foi de extrema importância para a viabilidade da pesquisa.

Ao proprietário Paulinho, que cedeu o espaço para realização da pesquisa assim como os animais para fazerem parte deste projeto.

Agradeço também aos animais que foram utilizados neste trabalho e todos os outros de maneira geral, que são de suma importância para o aprimoramento da Medicina Veterinária.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE FIGURAS	v
LISTA DE TABELAS.....	vi
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. INTRODUÇÃO GERAL.....	1
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	4
2.1. Muares.....	4
2.2. Neuroleptoanalgesia.....	5
2.3. Agonistas Alfa-2 Adrenérgicos.....	5
2.4. Opioides.....	8
3. OBJETIVOS.....	10
4. TRABALHO CIENTÍFICO – Efeitos cardiorrespiratório, hemogasométrico e sedativo da infusão de detomidina isoladamente e associada à morfina em muares na posição quadrupedal.	11
Resumo.....	11
Introdução.....	12
Material e Métodos	14
<i>Animais.....</i>	14
<i>Delineamento experimental.....</i>	15
<i>Procedimento experimental.....</i>	15
<i>Momentos de avaliação.....</i>	17
<i>Análise estatística.....</i>	18
Resultados.....	18
Discussão.....	25
Conclusão.....	28
Referências.....	28
5. REFERÊNCIAS GERAL.....	30

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 - Representação gráfica da ataxia representada pela escala numérica descritiva entre o tratamento detomidina (D) e detomidina associada à morfina (DM) ao longo do tempo, onde o asterisco (*) representa diferença significativa em relação ao momento controle.....	22
Figura 2 - Representação gráfica da altura da cabeça em centímetros entre o tratamento detomidina (D) e detomidina associada à morfina (DM) ao longo do tempo, onde o asterisco (*) representa diferença significativa em relação ao momento controle	23
Figura 3 - Representação gráfica da sensibilidade ao toque mensurado com auxílio do algometro em quilograma força (Kg/f) ao longo do tempo, onde (*) representa diferenças significativa em relação ao momento controle e (¥) representa diferença significativa entre os grupos de tratamento detomidina e detomidina + morfina.....	23
Figura 4 - Representação gráfica da resposta visual representada pela escala numérica descritiva entre o tratamento detomidina (D) e detomidina associada à morfina (DM) ao longo do tempo, onde o asterisco (*) representa diferença significativa em relação ao momento controle.....	24
Figura 5 - Representação gráfica da resposta auditiva representada pela escala numérica descritiva entre o tratamento detomidina (D) e detomidina associada à morfina (DM) ao longo do tempo, onde o asterisco (*) representa diferença significativa em relação ao momento controle	25

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 - Escala numérica descritiva utilizada para avaliar escore de sedação em muares, adaptado de Ringer et al. (2013).....	17
Tabela 2 - Valores médios (\pm Desvio Padrão) da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), motilidade intestinal (MOT) e temperatura de seis muares submetidos a dois tipos diferentes de tratamentos, utilizando detomidina isolada (D) e associada à morfina (D+M), em diferentes momentos de avaliação.....	20
Tabela 3 - Valores médios (\pm Desvio Padrão) da pH sanguíneo, pressão de oxigênio (pO_2), pressão de gás carbônico (pCO_2), saturação de oxigênio (SO_2) e bicarbonato (HCO_3) de seis muares submetidos a dois tipos diferentes de tratamentos, utilizando detomidina isolada (D) e associada à morfina (D+M), em diferentes momentos de avaliação.....	21

RESUMO

LOBO, Renan B., M.Sc. Universidade Vila Velha – ES, agosto de 2017. **Estudo dos efeitos cardiorrespiratório, hemogasométrico e sedativo da infusão de detomidina isoladamente e associada à morfina em muares na posição quadrupedal.** Orientadora: Betânia Souza Monteiro.

Existem poucos trabalhos avaliando os efeitos da aplicação em *bolus* de detomidina seguido de infusão contínua comparando com a associação deste sedativo a morfina em muares. O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos cardiorrespiratório, sedativo e valores de gases sanguíneos destes dois tratamentos ao longo do tempo. Foram utilizados seis animais, administrando detomidina isolada e associada à morfina, em momentos distintos, sendo os tratamentos realizados às cegas e de forma aleatória. Em um grupo foi utilizado *bolus* de detomidina (10,0 µg/kg) seguido de sua infusão contínua (20,0 µg/kg/hora) e no outro grupo foi feito detomidina (10,0 µg/kg) acrescido de morfina (0,1mg/kg) também seguido de infusão contínua de detomidina (20,0 µg/kg/hora) associado a morfina (0,1mg/kg/hora). Em ambos os tratamentos foi observado depressão cardiorrespiratória acompanhada de aumento na pressão arterial sistólica, com presença de bloqueio atrioventricular em todos os animais. O efeito sedativo se mostrou bem pronunciado, entretanto, entre os grupos só se observou diferença significativa na sensibilidade ao toque, sugerindo que o grupo onde foi associado à morfina obteve uma maior perda de sensibilidade por mais tempo. As reduções na pressão parcial de oxigênio e aumento na pressão parcial de gás carbônico observadas ocorreram devido à depressão respiratória, tendo o aumento de bicarbonato de sódio possivelmente compensatório.

Palavras-chave: Mula, burro, alfa-2 agonista, opioides, sedação.

ABSTRACT

LOBO, Renan B., M.Sc. Universidade Vila Velha- ES, August, 2017. **Study of the cardiorespiratory, hemogasometric and sedative effects of the infusion of detomidine alone and associated with morphine in mules in quadrupedal position.** Supervisor: Betânia Souza Monteiro

There are few studies evaluating the effects of application of detomidine followed by continuous infusion comparing with the association of this sedative with morphine in mules. Present study aimed to evaluate the cardiorespiratory, sedative and arterial gasometric effects of these two treatments over time. Six animals were used applying morphine alone and associated with detomidine, at different times, the treatments being carried out blindly and randomly. A *bolus* of detomidine (10.0 µg/kg) followed by yours continuous infusion (20.0 µg/kg/hour) was used in the other group, and in the other group detomidine (10.0 µg/kg) added morphine (0.1 mg/kg) of continuous infusion of detomidine (20.0 µg/kg/hour) associated with morphine (0.1 mg/kg/hour). In both treatments, cardiorespiratory depression accompanied by an increase in systolic blood pressure was observed, with the presence of atrioventricular block in all animals. The sedative effect was shown to be very pronounced, however, only a significant difference in touch sensitivity was observed between the groups, suggesting that the group where it was associated with morphine obtained a greater loss of sensitivity for a longer time. The reduction in oxygen partial pressure and increase in carbon dioxide partial pressure observed occurred due to respiratory depression, with a possibly compensatory increase in sodium bicarbonate.

Key words: Mule, hinny, alpha-2 agonist, opioid, sedation.

1. INTRODUÇÃO GERAL

Muares são animais estéreis, híbridos, resultado do cruzamento de equinos (*Equus caballus*) e asininos (*Equus asinus*). Apesar de possuírem características semelhantes aos equinos, acabam se diferenciando por algumas características morfológicas, como tamanho de orelhas e cauda, e comportamentais, chamando atenção também por seu temperamento peculiar, ora arreadio e fugaz, ora obediente e perspicaz, fazendo com que seu manejo seja mais dificultado (MATTHEWS et al., 2005; DONALDSON, 2008).

Em relação à resposta farmacológica, os muares têm comportamento diferente quando comparados a asininos e equinos, necessitando de ajustes na dosagem da maioria dos fármacos (MATTHEWS et al., 2005; DONALDSON, 2008). Segundo Matthews et al. (2005), nos muares, se faz necessário uma dose 50% maior de agonistas alfa-2 do que aquelas utilizadas em equinos e asininos, para atingir um mesmo efeito. Entretanto, a recuperação anestésica destes animais tende a ser mais suave, porém mais demorada, quando comparamos com os cavalos (MATTHEWS et al., 1997).

Poucos trabalhos foram realizados utilizando fármacos sedativos em muares em estação para testar os seus efeitos fisiológicos, por outro lado, em um estudo realizado por Alves et al. (1999), os autores observaram que a utilização de agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos mostrou-se eficaz e segura como sedativo para contenção química nos muares em dosagem aproximadamente 33% maior que as utilizadas em equinos. Contudo, mesmo quando sedados, os animais avaliados ainda respondiam vigorosamente a estímulos externos, como estímulos táteis e visuais.

Tanto equinos quanto muares, são considerados na medicina veterinária como animais de grande porte, e ao submetê-los à contenção física ou química para a realização de quaisquer tipos procedimentos, essas manobras semiológicas e/ou farmacológicas aumentam o risco à integridade física tanto do animal quanto dos que o estão manejando, pelo seu tamanho e temperamento. Além do mais, o decúbito prolongado pode gerar alterações fisiológicas importantes devido à anatomia de seus órgãos e do porte físico (HUBBELL, 2007).

A realização de procedimentos com o animal em estação é uma alternativa para reduzir riscos causados pelo decúbito, minimizando a possibilidade de complicações anestésicas, depressão cardiorrespiratória, morbidade e mortalidade de maneira geral, que são muito mais frequentes nestes animais quando submetidos ao decúbito prolongado, tanto dorsal quanto lateral (DONALDSON, 2008; JOHNSTON et al., 1995; DUGDALE, 2016).

Atualmente, a sedação em equinos e asininos é comumente realizada utilizando três principais classes farmacológicas, os fenotiazínicos, alfa-2 agonistas e os opioides, todos com o objetivo de promover uma sedação confiável, analgesia segura com o mínimo de efeitos cardiorrespiratórios, podendo ser por meio de injeção de *bolus* dos fármacos, ou em infusão contínua, nos casos de agonistas de receptores alfa-2, dependendo do tipo e duração do procedimento a ser realizado (HUBBEL, 2007; DONALDSON, 2008).

Os agonistas alfa-2 são fármacos sedativos que estimulam receptores alfa-adrenérgicos e conseqüentemente provocam depressão no sistema nervoso central e periférico. São amplamente utilizados na medicina veterinária por promoverem sedação, analgesia e relaxamento muscular. A sedação causada por estes fármacos é caracterizada por abaixamento de cabeça, ptose labial, palpebral e ataxia (LEMKE, 2007; CORTOPASSI & FANTONI, 2010).

A detomidina é um agonista alfa-2 frequentemente utilizado para sedação e analgesia de equinos de forma geral e apesar de possuir efeitos semelhantes à xilazina, chega a ser até 100 vezes mais potente que a mesma (HUBBELL, 2007). Em equinos, os efeitos cardiovasculares resultantes da aplicação de detomidina se caracterizam pelo aumento transitório da pressão arterial, redução do débito cardíaco, da frequência cardíaca e provocando bloqueio atrioventricular na maioria dos casos (YAMASHITA et al., 2000; HUBBELL, 2007). Além de efeitos cardiovasculares, a aplicação de agonistas alfa-2 pode provocar depressão respiratória (YAMASHITA et al., 2000).

Os opioides são outra classe farmacológica normalmente utilizada em equinos e tem o intuito de promover analgesia e potencializar o efeito de fármacos sedativos na contenção química e em procedimentos com animais em estação. Essa associação reduz a possibilidade do opioides de causar excitabilidade, efeito observado quando

aplicados isoladamente, especialmente com a utilização da morfina (HUBBEL, 2007; LAMONT & MATHEWS, 2007). Já foi relatado também que a morfina, na dose de 0,5 mg/kg, quando administrada por via intravenosa duas vezes ao dia durante seis dias seguidos, causa uma redução na motilidade intestinal de equinos (BOSCAN et al., 2006),

Em estudos anteriores, já foi observado que a associação de detomidina com opioides, para procedimentos em estação, apresentou sedação adequada e analgesia satisfatória em equinos e asininos sem maiores efeitos adversos (POTTER et al., 2016; TAYLOR et al., 2014), essa combinação de fármacos sedativos, tranquilizantes com opioides é denominada neuroleptoanalgesia (TAYLOR, 1985).

Apesar do uso e efeito dos fármacos supracitados serem comuns em estudos clínicos e rotina médica de equinos, ainda existem dúvidas quanto a utilização isolada e associada destes fármacos em muares, fazendo necessário pesquisas com este propósito.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Muares

Oriundo da domesticação e cruzamento de equinos (*Equus caballus* $2n=64$) com asininos (*Equus asinus* $2n=62$), uma nova espécie de híbridos do gênero *Equus*, documentada a mais de 5000 anos, surgiu para a humanidade, originando os muares (*Equus caballus* x *Equus asinus* $2n=63$) (SHORT, 1997).

Os muares apresentam orelhas mais compridas do que os cavalos, o que lhes dá maior percepção de sons, possuindo cabeça e pernas semelhantes as do jumento, diagrama corpóreo da égua, narinas afiladas, canelas secas e cascos relativamente menores, crina curta podendo, eventualmente, ser longa. O peso varia de 200 a 400 quilogramas e altura entre 1,30 e 1,50 metros (MATTHEWS et al., 2005; DONALDSON, 2008).

Devido à sua resistência, inteligência e longevidade, o muar tem sido utilizado em todo o mundo para transporte de carga e pessoas em trilhas sinuosas, pedregosas, íngremes e montanhosas, para cultivar a terra, no manejo de bovinos e, recentemente, em cavalgadas, concursos de marcha da espécie, proporcionando uma valorização comercial destes animais (FRANCO et al., 2016).

Em contrapartida a essas características, os muares não apresentam características reprodutivas satisfatórias, sendo considerados animais híbridos, estéreis devido a um desequilíbrio cromossômico que acarreta em ruptura cromossômica durante a meiose, e baixa densidade de espermatozoides no ejaculado (RONG et al., 1985; STEINER & RYDER, 2013). Todavia, Rong et al. (1988) demonstraram haver mulas férteis em primeira geração.

Dados retirados da FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) do censo de 2014 demonstraram que a população de muares no Brasil está estimada em 1.256.000 indivíduos, representando o terceiro plantel mundial, liderados pelo México (3.286.000) e pela China (2.303.500). Com o aumento da população de muares, os médicos veterinários têm sido mais requisitados para o atendimento desses animais, contudo, sentem-se desconfortáveis para realizarem a prestação de

serviço. Isso ocorre por que os profissionais estão conscientes de haverem diferenças fisiológicas destes híbridos para os equinos e asininos, sobretudo no manejo de dor e metabolização de fármacos, e que necessitam de mais referências técnicas para garantir maior segurança na realização de clínicos e cirúrgicos nesta espécie (ALVES et al., 1999; MATTHEWS et al., 2005; DONALDSON, 2008).

2.2 Neuroleptoanalgesia

O termo neuroleptoanalgesia é normalmente utilizado para descrever os efeitos gerados pela associação de duas classes farmacológicas diferentes, os tranquilizantes e opioides, e os principais efeitos dessa associação são caracterizados tanto pela sedação quanto pela analgesia, com ausência de narcose (TAYLOR, 1985; MASSONE, 1999). Além destes, a sonolência sem perda de consciência, diminuição de reflexos, desligamento da ambiência onde o animal se encontra e relaxamento muscular são algumas outras características observadas durante a neuroleptoanalgesia, devido à ação dos fármacos nas áreas subcorticais do cérebro (MASSONE, 1999).

Nos equinos, os fármacos mais utilizados quando se deseja alcançar o estado de neuroleptoanalgesia são os fenotiazínicos, alfa-2 agonistas e opioides, entretanto, os agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos já tem seu lugar estabelecido nesse protocolo, chegando a substituir os fenotiazínicos (LAMONT, 2008).

A associação de fenotiazínicos ou de alfa-2 agonistas com opioides vem se mostrando muito eficaz em relação à sedação e analgesia quando comparados com a administração isolada dos mesmos (MONTEIRO et al., 2008), proporcionando um efeito sedativo e analgésico suficientes para a realização de procedimentos com o animal em estação e provocando o mínimo de efeitos adversos com a aplicação destes fármacos (JOUBERT et al., 1999; LOPES et al., 2015).

2.3 Agonistas Alfa-2 Adrenérgicos

Os agonistas alfa-2 são os agentes sedativos utilizados na rotina do médico veterinário, especialmente no dia-a-dia dos que trabalham com equinos e muares, sendo que nos muares a dosagem destes fármacos acaba sendo significativamente maior quando comparado às doses utilizadas em equinos (LEMKE, 2007; DONALDSON 2008). A popularidade dessa classe farmacológica se dá pelo efeito sedativo dose dependente, analgésico, miorreaxante e por possuir antagonistas reversores dos mesmos (LEMKE, 2007; LAMONT, 2008). Os principais representantes da classe dos agonistas de receptores alfa-2 são a xilazina, romifidina, detomidina, medetomidina e dexmedetomidina (CORTOPASSI & FANTONI, 2010).

Os receptores adrenérgicos são divididos em alfa-1 e 2 e beta-1 e 2, sendo que os receptores alfa-2 ainda possuem outras subdivisões (A, B e C) nas quais, cada qual é responsável por um efeito quando ligados a seus agonistas (VALVERDE, 2010). Os receptores alfa-2 adrenérgicos estão localizados na maior parte dos tecidos, principalmente sistema nervoso central e periférico, incluindo tronco encefálico, lâminas da medula espinhal, regiões pré e pós-sinápticas, endotélio vascular, plaquetas e vários outros órgãos. A interação entre os fármacos alfa-2 agonistas e seus receptores resultam em efeitos fisiológicos como, por exemplo, sedação e analgesia (LEMKE 2007; LAMONT, 2008).

Os receptores alfa-2A, estão localizados no *locus ceruleus*, plaquetas e córtex cerebral e quando acoplados a proteína G, diminuem a excitação neuronal com a abertura dos canais de potássio reduzindo também o fluxo de cálcio, este receptor é responsável por promover analgesia supraespinhal, sedação e hipnose, além de reduzir a liberação de insulina (LEMKE, 2007; VALVERDE, 2010). Os alfa-2B se encontram localizados no endotélio vascular e medula espinhal, sendo responsáveis pela analgesia espinhal e pelo aumento da resistência vascular periférica, podendo levar a bradicardia reflexa. Já os alfa-2C, que também se encontram na medula espinhal, são responsáveis pela modulação da atividade dopaminérgica, por promover analgesia espinhal além de mediar à hipotermia acompanhada pela administração de agonistas alfa-2 adrenérgicos (LEMKE, 2007; VALVERDE, 2010).

O efeito sedativo, assim como, o efeito ansiolítico proporcionado pelos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos são mediados pela estimulação dos autoreceptores supraespinhais ou pelos receptores pós-sinápticos localizados na região denominada *locus ceruleus* (LEMKE, 2007). A estimulação destes receptores

provoca um efeito depressor, com diminuição da liberação de noradrenalina central e periférica, diminuindo as concentrações de catecolaminas circulantes e a atividade simpática do sistema nervoso central e periférico (CORTOPASSI & FANTONI, 2010). As manifestações clínicas resultantes do efeito sedativo dos alfa-2 agonistas são caracterizadas, principalmente, por abaixamento de cabeça, ptose palpebral e labial, prolapso peniano e ataxia, sendo que o abaixamento de cabeça e ataxia são imediatamente observados após aplicação intravenosa destes fármacos (KAMERLING et al., 1988; CORTOPASSI & FANTONI, 2010; TAYLOR et al., 2014).

A detomidina é capaz de proporcionar analgesia visceral, assim como outros agonistas alfa-2, contudo, a administração isolada da mesma não se faz suficiente para procedimentos mais invasivos, sendo necessárias associações (ELFENBEIN et al., 2009). O efeito analgésico destes fármacos ocorre pela ativação de heteroreceptores localizados na lâmina do corno dorsal da medula espinhal, inibindo a liberação de substância P pelas fibras C e em menor quantidade nas fibras A-delta, e os receptores supraespinhais também participam efetivamente na modulação descendente da nocicepção (LEMKE, 2007; VALVERDE 2010).

Os efeitos cardiovasculares providos pela administração dos alfa-2 agonistas são observados logo após a administração do fármaco, são caracterizados por redução na frequência cardíaca seguido por bloqueio atrioventricular, redução do débito cardíaco, aumento inicial na pressão arterial, aumento da resistência vascular periférica, e aumento no índice cardíaco (YAMASHITA et al., 2000; VALVERDE 2010) Estudos realizados anteriormente comparando medetomidina, xilazina e a detomidina em diferentes doses, demonstraram que o aumento da dose está diretamente relacionado com o aumento dos efeitos cardiovasculares (YAMASHITA et al., 2000).

A ação destes sedativos no sistema respiratório é caracterizada por redução da frequência respiratória, diminuição da pressão parcial de oxigênio podendo haver um possível aumento na pressão parcial de dióxido de carbono (CORTOPASSI & FANTONI, 2010). Segundo Yamashita et al. (2000) a detomidina tem a capacidade de provocar uma maior redução na frequência respiratória quando comparado a outros da mesma classe.

O trato gastrointestinal é afetado pela administração dos agonistas de receptores alfa-2, de forma que a motilidade gastrointestinal é reduzida, e a aplicação

de detomidina, por exemplo, causa um aumento considerável, dose dependente no tempo do transito intestinal, tanto no intestino delgado quanto no intestino grosso (LEMKE, 2007; LAMONT, 2008). Entretanto, Elfenbein et al. (2009) sugeriram que houve redução na motilidade intestinal em cavalos, porém não de forma dose dependente.

2.4 Opioides

Os opioides são fármacos de ação principal analgésica, amplamente utilizados na medicina veterinária e considerados eficazes no tratamento da dor visceral e somática, sendo sua utilização segura em diversas espécies (FANTONI & MASTROCINQUE, 2010). Seu uso em equinos ainda é questionado por terem tendência a causar euforia e por seu efeito sedativo, quando utilizado isoladamente, não ser satisfatório nem reduzir a concentração alveolar mínima de outros fármacos, diferente de outras espécies (LAMONT, 2008). A administração de opioides em muas é considerada segura nas mesmas doses utilizadas em equinos, entretanto, sua eficácia ainda é pouco conhecida nestes animais (DONALDSON, 2008).

Os efeitos observados pela administração dos opioides ocorrem por se ligarem a receptores específicos pré e pós-sinápticos, tanto na medula espinhal quanto no sistema nervoso central, e cada efeito depende diretamente da afinidade que os opioides tem por diferentes tipos de receptores (FANTONI & MASTROCINQUE, 2010). Existem diferentes tipos de receptores opioides e os mesmos são caracterizados por meio de diferentes letras do alfabeto grego, entre eles, mu (μ), principais responsáveis por mediar analgesia e ações fisiológicas como a motilidade ílica e depressão respiratória, os receptores delta (δ), ainda pouco descritos e o receptor kappa (κ), também responsáveis pela analgesia, se diferenciando por provocar sedação e diurese ao serem estimulados. Existem ainda subdivisões em cada receptor, como μ_1 e μ_2 , por exemplo, todos acoplados a proteína G e sendo capazes de promover analgesia (LAMONT & MATHEWS 2007; LAMONT, 2008).

A administração de opioides em animais visando o tratamento da dor pode acarretar no aparecimento de efeitos indesejáveis variando de acordo com a espécie. Os principais efeitos adversos da aplicação de opioides em diversas espécies são excitação, quando aplicados de forma isolada em gatos e cavalos, hipotermia, náusea,

vômito, depressão respiratória dose-dependente, liberação de histamina principalmente após administração intravenosa podendo levar a uma hipotensão por vasodilatação, redução do trânsito gastrintestinal, podendo levar a maiores consequências em equinos (LAMONT & MATHEWS, 2007).

A morfina é um analgésico agonista total de receptores opioides, tendo maior afinidade pelos receptores μ , fazendo com que seja considerado um opioides de alta potência e eficácia no tratamento da dor (LAMONT & MATHEWS, 2007). Em equinos a morfina demonstrou eficácia quando administrada em infusão contínua para o tratamento da dor em casos de sinovite no carpo (CARREGARO et al., 2014). Em estudo realizado por Boscan et al. (2006) a aplicação de morfina em *bolus*, duas vezes ao dia, foi relacionada ao aumento do tempo de trânsito gastrintestinal na dose de 0,5 mg/kg.

3. OBJETIVOS

GERAL

Comparar os efeitos cardiorrespiratórios, hemogasométricos e sedativo da infusão de detomidina isolada e associada à morfina em muales.

ESPECÍFICO

- Descrever os efeitos sedativos e cardiovasculares da infusão de detomidina, na dose de 20 µg/kg/hora, em muales;
- Descrever os efeitos sedativos e cardiovasculares da associação de detomidina e morfina em infusão contínua em muales;
- Descrever os efeitos hemogasométricos da infusão de detomidina isolada, ou associada a morfina, em muales;

4. TRABALHO CIENTÍFICO

O artigo científico será confeccionado seguindo as instruções aos autores estabelecidas pela revista EQUINE VETERINARY JOURNAL, obtidas no site <[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1001/\(ISSN\)2042-3306/homepage/ForAuthors.html](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1001/(ISSN)2042-3306/homepage/ForAuthors.html)>.

Entretanto, ao longo da dissertação, as imagens e tabelas apareceram no decorrer do texto.

Efeitos cardiorrespiratório, hemogasométrico e sedativo da infusão de detomidina isoladamente e associada à morfina em muares na posição quadrupedal

Efeito da detomidina associada à morfina em muares

R.B. LOBO^{‡*}, J.P. PICCOLI-RANGEL[‡], L.M.C. CONTI[‡], C.H.T. MATHIAS[‡], B.S. MONTEIRO[‡]

[‡]Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Vila Velha, Vila Velha, ES, Brasil.

*Correspondence email: renanblobo@hotmail.com

Resumo

Background: Existem poucos trabalhos avaliando os efeitos da aplicação em *bolus* de detomidina seguido de infusão contínua comparando com a associação deste sedativo a morfina em muares.

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos cardiorrespiratório, sedativo e valores de gases sanguíneos destes dois tratamentos ao longo do tempo.

Design do estudo: Estudo experimental.

Métodos: Foram utilizados seis animais, administrando detomidina isolada e associada à morfina, em momentos distintos, sendo os tratamentos realizados às cegas e de forma aleatória. Em um grupo foi utilizado *bolus* de detomidina (10,0 µg/kg) seguido de sua infusão contínua (20,0 µg/kg/hora) e no

outro grupo foi feito detomidina (10,0 µg/kg) acrescido de morfina (0,1 mg/kg) também seguido de infusão contínua de detomidina (20,0 µg/kg/hora) associado a morfina (0,1 mg/kg/hora).

Resultados: Em ambos os tratamentos foi observado depressão cardiorrespiratória acompanhada de aumento na pressão arterial sistólica, com presença de bloqueio atrioventricular em todos os animais. O efeito sedativo se mostrou bem pronunciado, entretanto, entre os grupos só se observou diferença significativa na sensibilidade ao toque, sugerindo que o grupo no qual foi associado à morfina obteve uma maior perda de sensibilidade por mais tempo.

Conclusão: As reduções na pressão parcial de oxigênio e aumento na pressão parcial de gás carbônico observadas ocorreram devido à depressão respiratória, tendo o aumento de bicarbonato de sódio possivelmente compensatório.

Palavras-chave: Mula, Alfa-2 agonista, opioides, sedação

Introdução

Muares são animais estéreis, híbridos, resultado do cruzamento de equinos (*Equus caballus*) e asininos (*Equus asinus*). Apesar de possuírem características semelhantes aos equinos, acabam se diferenciando por algumas características morfológicas, como tamanho de orelhas e cauda, e comportamentais, chamando atenção também por seu temperamento peculiar, ora arreado e fugaz, ora obediente e perspicaz, fazendo com que seu manejo seja mais dificultado (MATTHEWS et al., 2005; DONALDSON, 2008).

Em relação à resposta farmacológica, os muare têm comportamento diferente quando comparados a asininos e equinos, necessitando de ajustes na dosagem da maioria dos fármacos (MATTHEWS et al., 2005; DONALDSON, 2008). Segundo Matthews et al. (2005), nos muare se faz necessário uma dose 50% maior de agonistas alfa-2 adrenérgicos do que aquelas utilizadas em equinos e asininos, para atingir um mesmo efeito terapêutico. Entretanto, a recuperação anestésica destes animais tende a ser mais suave, porém mais demorada, quando comparamos com os cavalos (MATTHEWS et al., 1997).

Poucos trabalhos foram realizados utilizando fármacos sedativos em muare para testar os seus efeitos fisiológicos nestes animais em estação, por outro lado, em um estudo realizado por Alves

et al. (1999), os autores observaram que a utilização de agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos mostrou-se eficaz e segura como sedativo para contenção química nos muare em dosagem aproximadamente 33% maior que as utilizadas em equinos. Contudo, mesmo quando sedados, os animais avaliados ainda respondiam vigorosamente a estímulos externos, como estímulos táteis e visuais realizados pela equipe realizadora do estudo.

Em equídeos, a sedação é comumente realizada utilizando três principais classes farmacológicas, os fenotiazínicos, alfa-2 agonistas adrenérgicos e os opioides, todos com o objetivo de promover uma sedação confiável, analgesia segura com o mínimo de efeitos cardiorrespiratórios, podendo ser por meio de injeção de *bolus* dos fármacos, ou em infusão contínua, nos casos de agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos, dependendo do tipo e duração do procedimento a ser realizado (HUBBEL, 2007; DONALDSON, 2008).

A detomidina é um agonista alfa-2 adrenérgico frequentemente utilizado para sedação e analgesia de equinos de forma geral e apesar de possuir efeitos semelhantes à xilazina, chega a ser até 100 vezes mais potente que a mesma (HUBBELL, 2007). Em equinos, os efeitos cardiovasculares resultantes da aplicação de detomidina se caracterizam pelo aumento transitório da pressão arterial, redução do débito cardíaco, da frequência cardíaca e provocando bloqueio atrioventricular na maioria dos casos (YAMASHITA et al., 2000; HUBBELL, 2007). Além de efeitos cardiovasculares, a aplicação de agonistas alfa-2 adrenérgicos pode provocar depressão respiratória (YAMASHITA et al., 2000).

Os opioides são outra classe farmacológica normalmente utilizada em equinos e tem o intuito de promover analgesia e potencializar o efeito de fármacos sedativos na contenção química e em procedimentos com animais em estação. Essa associação reduz a possibilidade do opioide de causar excitabilidade, efeito observado quando aplicados isoladamente, especialmente com a utilização da morfina (HUBBEL, 2007; LAMONT & MATHEWS, 2007). Já foi relatado também que a morfina, na dose de 0,5 mg/kg, quando administrada por via intravenosa duas vezes ao dia durante seis dias seguidos, causa uma redução na motilidade intestinal de equinos (BOSCAN et al., 2006),

Em estudos anteriores, a utilização da associação de detomidina com opioides, em procedimentos em estação, apresentou sedação adequada e analgesia satisfatória em equinos e asininos sem maiores efeitos adversos (POTTER et al., 2016; TAYLOR et al., 2014), essa combinação de fármacos sedativos, tranquilizantes com opioides é denominada neuroleptoanalgesia (TAYLOR,

1985). Todavia, apesar do uso e efeitos dos fármacos supracitados serem comuns em estudos clínicos e rotina médica de equinos, ainda existem dúvidas quanto a utilização isolada e associadas destes fármacos em muares, fazendo necessário pesquisas com este propósito.

Dados retirados da FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) do censo de 2014 demonstraram que a população de muares do Brasil está estimada em 1.256.000 indivíduos, representando o terceiro plantel mundial, liderados pelo México (3.286.000) e pela China (2.303.500). Com o aumento da população de muares, os veterinários têm sido mais requisitados para o atendimento desses pacientes, contudo, sentem-se desconfortáveis para realizarem a prestação de serviço. Isso ocorre, pois, os profissionais estão conscientes de haverem diferenças fisiológicas destes híbridos para os equinos e asininos, sobretudo no manejo de dor e metabolização de fármacos, e que necessitam de mais referências técnicas para garantir maior segurança na execução dos procedimentos clínicos e cirúrgicos nesta espécie (ALVES et al., 1999; MATTHEWS et al., 2005; DONALDSON, 2008).

Pelos motivos expostos, o presente trabalho objetivou avaliar o efeito cardiorrespiratório, hemogasométrico e sedativo da infusão de detomidina isolada e associada à morfina em muares na posição quadrupedal, comparando o efeito de acordo com o tempo e entre ambos protocolos utilizados.

Material e métodos

Este estudo foi aceito pelo comitê de Ética, Bioética e Bem Estar Animal (CEUA) da Universidade Vila Velha e aprovado sob protocolo número 378-2016.

Animais

Foram utilizados seis animais (Muares), clinicamente saudáveis, em treinamento de marcha, com idade variando entre dois e quatro anos, entre fêmeas e machos, com o peso médio de 356kg, de uma mesma propriedade localizada no município de Serra – ES (Sul – 20° 2' 28"; Oeste 40° 24' 12"; elevação 40 metros). A alimentação dos animais era à base de ração comercial, feno de tifton e sal mineral *ad libitum* e ficavam alojados em baias individuais. Para assegurar a sanidade do plantel, todos os animais foram vermifugados com pasta oral de ivermectina a 1%, e foram coletadas amostras

sanguíneas para realização de hemograma, bioquímico e previamente testadas para mormo e anemia infecciosa equina.

Delineamento experimental

Todo o estudo foi realizado na propriedade que os animais estavam alojados, entre Janeiro e Março de 2017, realizado entre os horários de 8 e 13 horas pelo horário de Brasília, numa temperatura de aproximadamente variando entre 26 e 31° C.

Os animais foram submetidos a um jejum alimentar de 12 horas, acondicionados em tronco para contenção e submetidos aos dois tratamentos a serem testados, em dias distintos de avaliação, com no mínimo quinze dias de intervalo entre um tratamento e outro.

Para compor os grupos experimentais, os animais foram aleatoriamente sorteados e divididos entre o tratamento 1 (detomidina e solução fisiológica - D) e o tratamento 2 (detomidina e morfina - D+M), sendo que, posteriormente, com intervalo de tempo mínimo de 15 dias, ocorreu a inversão dos tratamentos. Para assegurar a imparcialidade das avaliações (tratamento às cegas), após o sorteio e divisão dos grupos, os fármacos foram separados em seringa e infundidos com auxílio de bomba de infusão, sempre equivalendo os volumes administrados, por um membro da equipe que não realizou a avaliações.

O tratamento “D” representou aplicação de dois *bolus*, sendo o primeiro de 10,0 µg/kg de detomidina e o outro de solução fisiológica após, iniciou-se infusão contínua de detomidina e solução fisiológica, na taxa de 20,0 µg/kg/hora durante uma hora.

O tratamento “D+M” correspondeu a administração de *bolus* de 10,0 µg/kg de detomidina acrescido de 0,1mg/kg de morfina seguido de infusão contínua de detomidina, na taxa de 20,0 µg/kg/hora associado a morfina na taxa de 0,1mg/kg/hora durante uma hora.

Procedimento experimental

Os animais foram encaminhados e posicionados no tronco de contenção para facilitar o manejo, e para que todos os animais utilizados no estudo tivessem as mesmas condições durante todas as aferições. Em poucos casos foi necessária a utilização do cachimbo para contenção e estabelecimento do acesso venoso antes do momento de aclimatação.

O acesso venoso foi estabelecido, preferencialmente, na veia jugular esquerda, para administração das medicações utilizadas durante os tratamentos. Após a cateterização dos animais, os mesmos foram deixados em repouso durante 30 minutos, com o mínimo de influência da equipe de pesquisa, para que se acalmassem e que o estresse não influenciasse na aferição dos parâmetros basais.

Avaliou-se frequência e ritmo cardíaco (FC) com o auxílio do aparelho de eletrocardiografia e auscultação cardíaca com estetoscópio; frequência respiratória (FR) verificada por meio da observação dos movimentos respiratórios e pressão arterial sistólica (PAS) aferida pelo método oscilométrico não invasivo de aferição (Doppler Vascular) com auxílio de um esfigmomanômetro conectado a um manguito posicionado na região proximal da cauda do animal, sendo que foram feitas três aferições em cada momento e estabelecida à média. Também foi aferida temperatura retal com auxílio de termômetro digital, mensurado em graus célsius.

Foi observada a motilidade intestinal por minuto pelo método de auscultação por quadrantes, semelhante ao utilizado por Cruz (2011), porém adaptado, no qual a região do flanco do animal foi dividida em quatro quadrantes (dorsal esquerdo, ventral esquerdo, dorsal direito e ventral direito). Com auxílio de um estetoscópio, foi auscultada a presença de sons emitidos pelo intestino do animal em cada quadrante por um período de um minuto e classificado em escores: 0 quando havia ausência de sons; 1 quando havia sons leves, com frequência de um a dois sons por minuto; 2 quando havia sons mais altos e longos, burburinhos, presença de mais de um som por minuto em vários pontos do quadrante. A somatória dos escores dos quadrantes determinou o valor do escore de motilidade intestinal.

A altura da cabeça foi avaliada com auxílio de uma fita métrica graduada em centímetros posicionada ao lado do tronco de contenção onde foi feito o estudo, avaliando a distância entre o lábio inferior do animal e o chão de acordo com o tempo de tratamento.

A hemogasometria dos animais foi feita após a coleta de sangue arterial pelas artérias facial ou transversa da face. Com auxílio do aparelho de hemogasometria portátil (I-Stat 1 Analyzer), foi avaliado a pressão de oxigênio (pO_2), pressão de gás carbônico (pCO_2), pH sanguíneo, bicarbonato (HCO_3).

Foi avaliado também o escore de sedação dos animais seguindo a Escala Numérica descritiva (END) utilizada também por Ringer et al. (2013) (Tabela 1), onde cada parâmetro foi pontuado de 0 – 4 e a soma dos valor representou o escore de sedação do animal. A sensibilidade ao toque foi aferida com o auxílio de algometro analógico, a resposta visual foi observada após abertura de um guarda-chuva preto, padronizado a dois metros da cabeça do animal, e a resposta ao som foi observada após o estourar de um balão de festas, também padronizado, atrás do animal.

Tabela 1 - Escala numérica descritiva utilizada para avaliar escore de sedação em muare, adaptado de Ringer et al. (2013).

Escore	Ataxia	Resposta visual	Resposta auditiva
0	Não apresenta sinais de instabilidade	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 vira o pescoço para o avaliador em resposta a bater palmas
1	Estável, mas com balanço leve	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	Apresenta uma reação bem reduzida com movimento discreto da cabeça	Não apresenta reação, mas observa-se movimento das orelhas
3	Animal está quase caindo	Animal não apresenta qualquer tipo de reação	Não apresenta sinais de reconhecimento do som
4	Cavalo caído	--	--

Momentos de avaliação

O estudo foi dividido em nove momentos de avaliação, CONTROLE, T1(5min), T2(15min), T3(30min), T4(60min), T5(90min), T6(120min), T7(150min) T8(180min). No momento CONTROLE foram aferidos todos os parâmetros supracitados, nos animais antes do início do tratamento. Nos outros momentos foram avaliados todos os parâmetros novamente, com exceção da temperatura e motilidade intestinal que foram avaliados nos momentos controle, T2, T4, T6 e T8 e hemogasometria que foi avaliada nos momentos controle, T3, T4, T6 e T8.

Todos os dados aferidos foram registrados em tabela confeccionada contendo os parâmetros avaliados e tempo de avaliação, para posterior análise dos resultados.

Análise Estatística

A normalidade na distribuição dos dados foi observada por meio do teste de Kolmogorov Simirnov. Para variáveis paramétricas foi utilizada análise de variância de um fator (ANOVA one-way) para análise de amostras repetidas seguido pelo pós-teste de Dunett para comparações múltiplas. Para variáveis não paramétricas foi utilizado o teste de Friedman seguido pelo pós-teste de Dunn para comparações múltiplas. A análise de variância de dois fatores seguidos pela correção de Bonferroni foi utilizado para comparações entre tratamentos ao longo do tempo.

Para todas as avaliações foi considerada diferença significativa quando $p < 0,05$ e os dados foram avaliados utilizando o programa Graphpad Prism 5.3®.

Resultados

A frequência cardíaca apresentou redução significativa em ambos os grupos, durante os momentos 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos e 120 minutos, entretanto, não foi observada diferença estatística entre os dois tratamentos.

Foi observado um aumento significativo no valor da pressão arterial sistólica a partir de cinco minutos da aplicação de ambos os tratamentos, e esse aumento permaneceu até o momento 90 minutos, também em ambos os grupos. No momento 60 minutos, foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo que no grupo no qual foi aplicada a morfina associada a detomidina, a pressão se apresentou maior do que no grupo submetido a aplicação de detomidina isoladamente.

A frequência respiratória apresentou redução significativa em todos os momentos quando comparados ao momento basal, não sendo observadas diferenças entre grupos. A temperatura permaneceu sem diferenças significativas nos dois grupos na maioria dos momentos, com exceção do momento 180 do grupo da detomidina associada à morfina, onde foi observada redução estatisticamente significativa.

A motilidade intestinal apresentou redução significativa apenas no grupo onde foi utilizada a detomidina isolada, nos momentos 60 minutos e 120 minutos.

Os valores médios de frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura, pressão arterial e motilidade intestinal obtidos durante o estudo estão apresentados na tabela 2.

Na hemogasometria realizada neste estudo, foi observada redução significativa na pO_2 (pressão parcial de oxigênio), em relação ao momento controle, nos momentos 30 e 60 minutos no grupo detomidina e apenas no momento 60 minutos, no grupo detomidina associada a morfina, sem diferenças estatísticas entre os grupos. Na pressão parcial de gás carbônico (pCO_2) foi observada valores estatisticamente maiores, em relação ao grupo controle, a partir do momento 60 minutos, até o final das aferições, sem diferenças significativas entre grupos. Houve redução estatisticamente significativa na saturação de oxigênio apenas no grupo detomidina durante os momentos 30 e 60 minutos, também sem diferenças entre os grupos. O bicarbonato de sódio (HCO_3) apresentou aumento durante os momentos 120 e 180 minutos em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre eles. Não foi observada diferença estatisticamente significativa no pH durante o estudo. Os valores obtidos durante as avaliações hemogasométricas estão representadas na tabela 3.

Tabela 2 - Valores médios (\pm Desvio Padrão) da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão artéria sistólica (PAS), motilidade intestinal (MOT) e temperatura de seis muare submetidos a dois tipos diferentes de tratamentos, utilizando detomidina isolada (D) e associada à morfina (D+M), em diferentes momentos de avaliação.

VARIÁVEL	GRUPO	CONTROLE	MOMENTO DE AVALIAÇÃO – TEMPO (MINUTOS)							
			5	15	30	60	90	120	150	180
FC	D	32 \pm 2	22 \pm 2*	20 \pm 1*	20 \pm 2*	21 \pm 2*	25 \pm 3*	27 \pm 4*	30 \pm 3	31 \pm 2
	D+M	38 \pm 6	24 \pm 1*	24 \pm 2*	23 \pm 1*	24 \pm 1*	28 \pm 3*	30 \pm 3*	32 \pm 2	34 \pm 7
FR	D	27 \pm 7	19 \pm 3*	19 \pm 4*	17 \pm 3*	18 \pm 3*	15 \pm 4*	14 \pm 4*	12 \pm 4*	12 \pm 3*
	D+M	36 \pm 13	18 \pm 5*	13 \pm 4*	13 \pm 3*	12 \pm 1*	13 \pm 3*	12 \pm 3*	14 \pm 6*	15 \pm 7*
PAS	D	119 \pm 7	145 \pm 7*	130 \pm 4	137 \pm 9*	150 \pm 12*	144 \pm 10*	126 \pm 11	118 \pm 11	114 \pm 7
	D+M	123 \pm 14	151 \pm 5*	143 \pm 11	155 \pm 10*	173 \pm 12*¥	156 \pm 22*	137 \pm 17	129 \pm 14	123 \pm 12
MOT	D	6,5 \pm 0,8		3,7 \pm 1,4		0,8 \pm 0,8*		2,5 \pm 2,1*		4,8 \pm 2,6
	D+M	5,0 \pm 3,9		4,7 \pm 1,4		2,0 \pm 1,3		0,2 \pm 0,4		1,5 \pm 1,8
T°C	D	37,8 \pm 0,3		37,8 \pm 0,4		37,8 \pm 0,4		37,2 \pm 0,3		36,8 \pm 0,3
	D+M	38,2 \pm 0,5		38,2 \pm 0,4		38,1 \pm 0,5		37,6 \pm 0,5		37,0 \pm 0,6*

*quando estatisticamente diferente do momento CONTROLE; ¥ quando estatisticamente diferente do grupo detomidina (D).

Tabela 3 - Valores médios (\pm Desvio Padrão) da pH sanguíneo, pressão de oxigênio (pO₂), pressão de gás carbônico (pCO₂), saturação de oxigênio (SO₂) e bicarbonato (HCO₃) de seis muareos submetidos a dois tipos diferentes de tratamentos, utilizando detomidina isolada (D) e associada à morfina (D+M), em diferentes momentos de avaliação.

VARIÁVEL	GRUPO	CONTROLE	30	60	120	180
pH	D	7,44 \pm 0,01	7,42 \pm 0,03	7,42 \pm 0,02	7,42 \pm 0	7,46 \pm 0,03
	D+M	7,43 \pm 0,02	7,43 \pm 0,03	7,4 \pm 0,03	7,45 \pm 0,02	7,46 \pm 0,02
pO₂	D	93 \pm 6	81 \pm 4*	77 \pm 7*	90 \pm 1	92 \pm 3
	D+M	99 \pm 19	89 \pm 10	76 \pm 10*	92 \pm 6	88 \pm 7
pCO₂	D	37,3 \pm 3,3	38,6 \pm 3	44,5 \pm 3,7*	44,9 \pm 1*	44,6 \pm 3,2*
	D+M	35,7 \pm 6,5	36,2 \pm 3,1	44,2 \pm 3,0*	43,5 \pm 1,6*	44,0 \pm 2,3*
SO₂	D	98 \pm 1	96 \pm 1*	95 \pm 1*	97 \pm 0	98 \pm 0
	D+M	97 \pm 1	97 \pm 1	95 \pm 3	96 \pm 3	97 \pm 1
HCO₃	D	25,8 \pm 1,8	25,5 \pm 2,8	29 \pm 1,8*	29,7 \pm 0,5*	31,1 \pm 1,9*
	D+M	23,7 \pm 3,6	25,7 \pm 2,4	27,3 \pm 1,4	30,4 \pm 1*	31,8 \pm 1,8*

*Diferença estatística em relação ao momento CONTROLE.

Em relação à sedação, foi observada ataxia a partir do momento após a primeira aplicação de ambos os tratamentos, e durante todo o tempo em que o animal estava submetido a infusão contínua nos dois grupos, sendo que no grupo onde foi utilizada a morfina, a ataxia permaneceu significativamente diferente do momento controle após 30 minutos da interrupção do tratamento, neste parâmetro não houveram diferenças estatísticas entre os grupos (Figura 1).

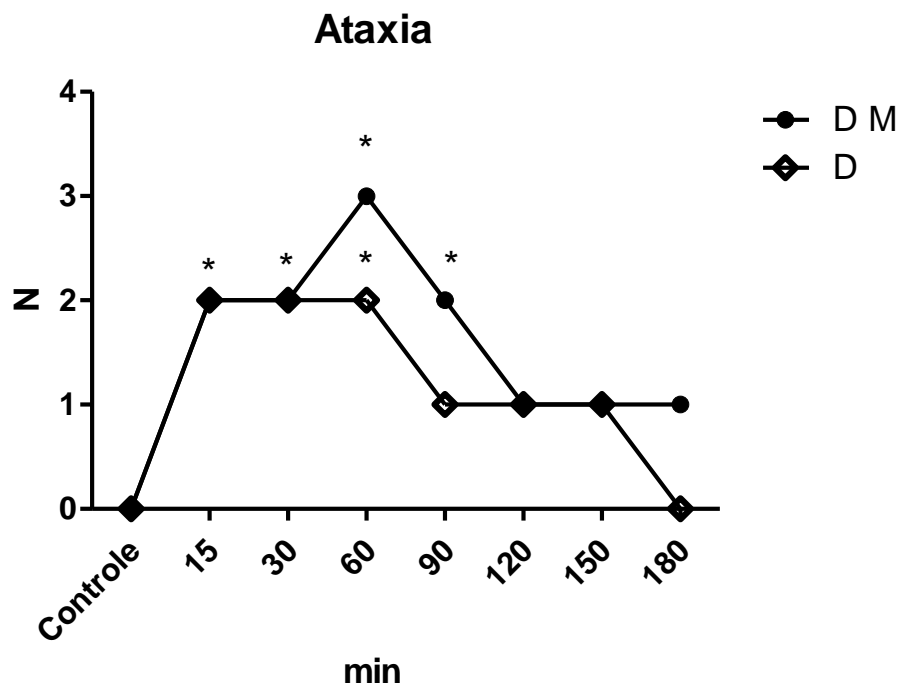


Figura 1 - Representação gráfica da ataxia representada pela escala numérica descritiva entre o tratamento detomidina (D) e detomidina associada à morfina (DM) ao longo do tempo, onde o asterisco (*) representa diferença significativa em relação ao momento controle.

Em relação à altura da cabeça do animal, foi observada redução significativa a partir dos cinco minutos de início de ambos os tratamentos, e essa redução se manteve presente até o momento 150 minutos, sem ser observada diferença estatística entre os tratamentos (Figura 2).

A sensibilidade ao toque apresentou, no grupo detomidina, diferença significativa durante os momentos 15, 30, 60 e 120 minutos enquanto no grupo detomidina acrescida de morfina, a diferença significativa foi observada durante os momentos 30, 60 e 90 minutos. Neste caso, houve, durante o momento 90 minutos, diferença estatística observada entre os dois grupos (Figura 3).

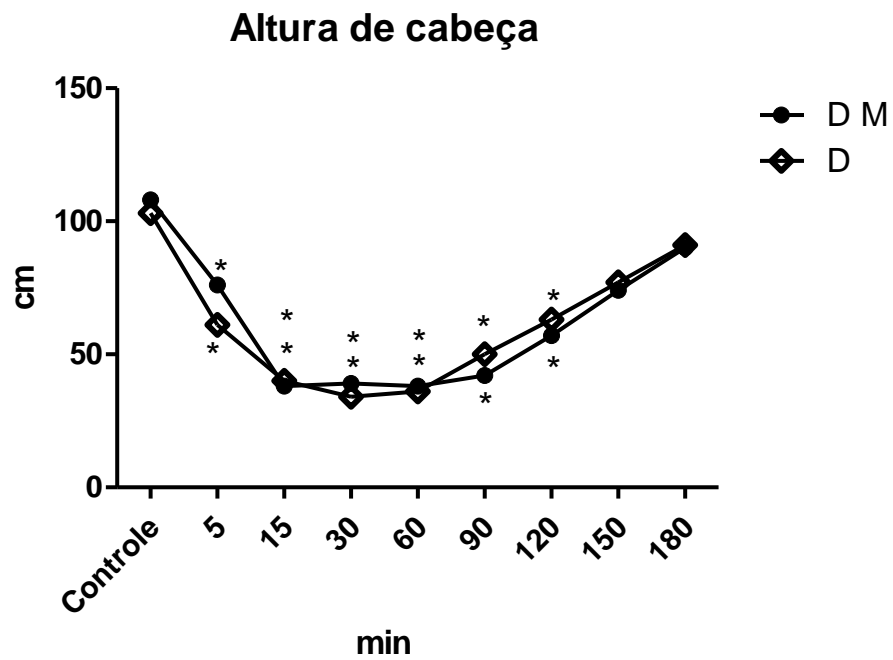


Figura 2 - Representação gráfica da altura da cabeça em centímetros entre o tratamento detomidina (D) e detomidina associada à morfina (DM) ao longo do tempo, onde o asterisco (*) representa diferença significativa em relação ao momento controle.

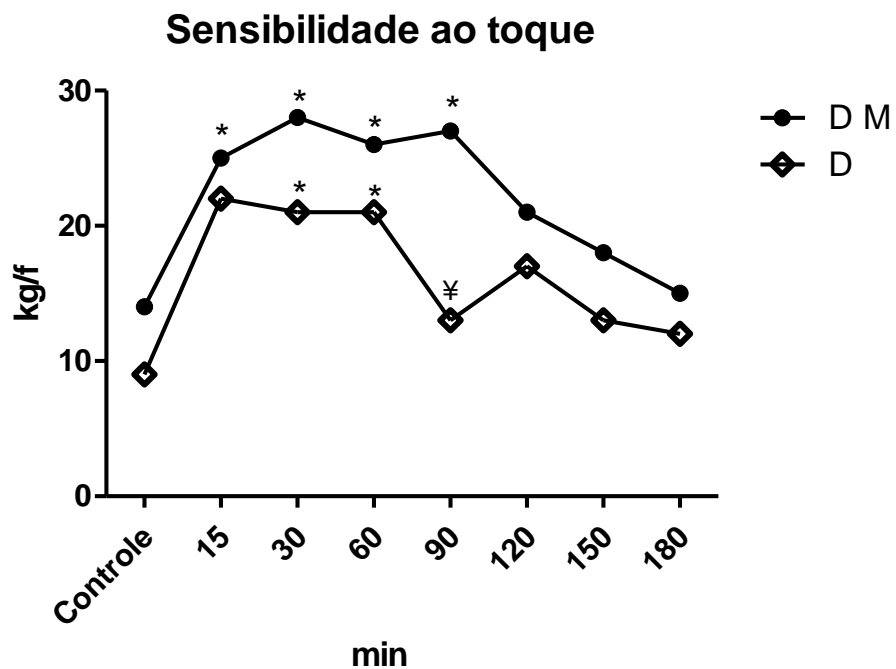


Figura 3 - Representação gráfica da sensibilidade ao toque mensurado com auxílio do algômetro em quilograma força (Kg/f) ao longo do tempo, onde (*) representa diferença significativa em relação ao momento controle e (¥) representa diferença significativa entre os grupos de tratamento detomidina e detomidina + morfina.

Quando avaliou-se a resposta visual, foi observada diferença significativa do momento 30 ao 150 minutos no grupo detomidina, enquanto no grupo onde foi associada a morfina, a diferença significativa em relação ao momento controle só foi observada durante o momento 30 minutos, sem diferenças estatísticas entre os grupos.

Não foram observados valores estatisticamente significativos na resposta visual durante nenhum momento e também não houve diferença nos valores entre grupos.

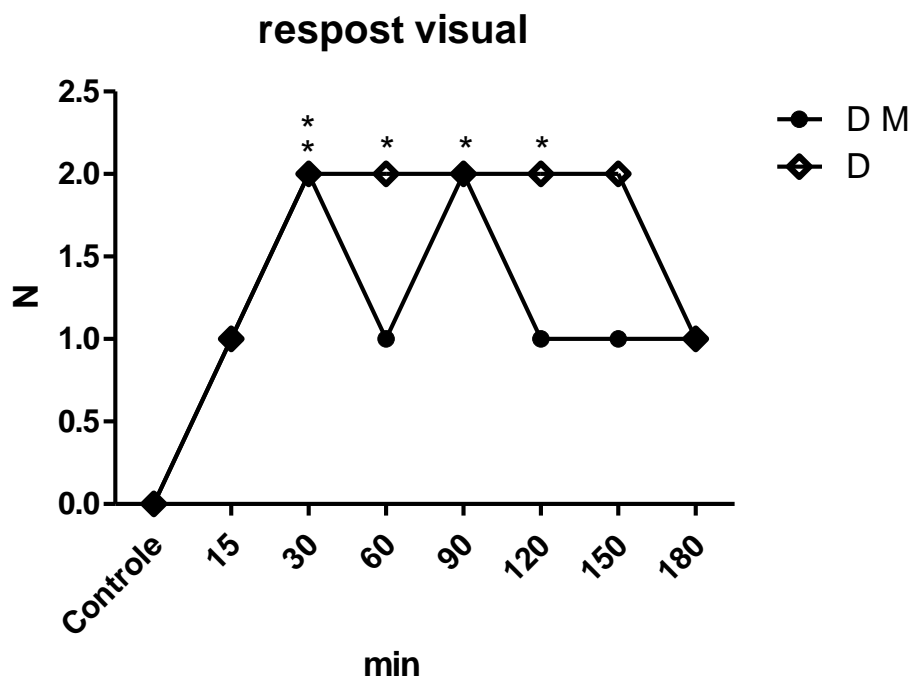


Figura 4 - Representação gráfica da resposta visual representada pela escala numérica descritiva entre o tratamento detomidina (D) e detomidina associada à morfina (DM) ao longo do tempo, onde o asterisco (*) representa diferença significativa em relação ao momento controle.

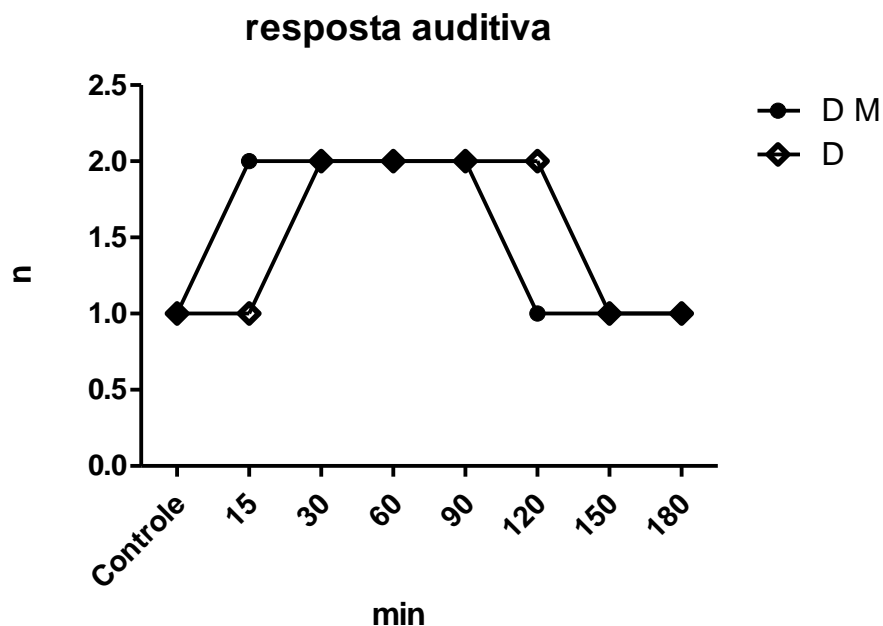


Figura 5 - Representação gráfica da resposta auditiva representada pela escala numérica descritiva entre o tratamento detomidina (D) e detomidina associada à morfina (DM) ao longo do tempo, onde o asterisco (*) representa diferença significativa em relação ao momento controle.

Discussão

No presente estudo observou-se a redução da frequência cardíaca após aplicação do *bolus* de detomidina isolada, quanto de detomidina associada à morfina, comparando os diferentes momentos em relação ao CONTROLE. Em ambos os grupos todos os animais apresentaram bloqueio atrioventricular de segundo grau logo após a aplicação do tratamento, que se manteve durante todo o período de infusão. Os efeitos cardiovasculares ocorridos após a aplicação dos tratamentos ocorreram, principalmente, pelo aumento da resistência vascular sistêmica provocada, especialmente, pela aplicação do agonista alfa-2 adrenérgico, gerando uma diminuição reflexa da frequência cardíaca podendo provocar bradicardia e bloqueio atrioventricular (RAKIN, 2017).

Tais efeitos já haviam sido demonstrados, anteriormente, por Yamashita et al. (2000) quando afirmaram que a administração de fármacos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos provocou a redução na frequência cardíaca de equinos submetidos a aplicação em *bolus* destes fármacos, e que logo após a aplicação dos mesmos todos os animais testados apresentaram bloqueio atrioventricular. De forma semelhante, Taylor et al. (2014), utilizando detomidina associada ao opioides também

demonstraram redução da frequência cardíaca em equinos após aplicação, com presença de bloqueio atrioventricular de segundo grau, assim como observado neste estudo.

Outro fato observado durante a pesquisa, secundário ao aumento da resistência vascular sistêmica promovida pela aplicação da detomidina foi o aumento na pressão arterial, caracterizando hipertensão transitória em ambos os grupos testados, similar a relatos de Yamashita et al. (2000). Entretanto, durante o momento 60 minutos, no grupo 2, no qual a detomidina foi associada a morfina, os valores da pressão arterial foram significativamente maior em relação ao grupo 1 (detomidina), indo em discordância com KUKANICH & WIESE (2017) que relataram efeitos cardiovasculares mínimos após a aplicação de opioides em equinos. Os autores supracitados inclusive destacaram que a aplicação intravenosa de morfina causa a liberação de histamina com conseqüente redução da pressão arterial pela redução da resistência vascular sistêmica em cães.

Nos mueres deste estudo observou-se redução significativa da frequência respiratória dos animais, porém sem acréscimo do efeito pela a adição dos opioides realizada no tratamento 2, corroborando afirmações de Joubert et al. (1999), Yamashita et al. (2000), Taylor et al. (2014), Kukanich & Wiese (2017) e Rakin (2017) que já haviam relatado que a aplicação de agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos e opioides podem causar depressão respiratória.

Neste trabalho com mueres foi possível observar uma redução significativa na motilidade intestinal, comparando-se momento controle e momentos 60 e 120 minutos do grupo detomidina, sem qualquer diferença no grupo onde a morfina foi associada, da mesma forma que não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, sugerindo que a morfina não intensificou o efeito dos agonistas alfa-2 adrenérgicos na motilidade intestinal dos mueres. Entretanto, em equinos, a administração de detomidina isolada ou associada à morfina provocou redução da motilidade intestinal e conseqüente redução do tempo de trânsito gastrointestinal, devido à afinidade da detomidina a receptores alfa-2a adrenérgicos (YAMASHITA et al., 2000; LEMKE, 2007; LAMONT, 2008) e pela morfina ter a capacidade de inibir neurotransmissores como, por exemplo, acetilcolina e óxido nítrico, responsáveis por modificar a motilidade, mais especificamente motilidade colônica (KUKANICH & WIESE, 2017).

Os resultados obtidos em relação à ataxia, sensibilidade ao toque e resposta visual confirmam o efeito sedativo caracterizado pela aplicação da detomidina por meio da estimulação de receptores

supraespinhais e pós-sinápticos localizados no *locus ceruleus* provocando o efeito sedativo (LEMKE, 2007).

A diminuição na altura da cabeça do animal observada neste estudo já havia sido relatada por KAMERLING et al. (1988) num estudo com equinos, iniciando-se imediatamente após a aplicação da detomidina, indicando o grau de sedação. No mesmo estudo, além da altura da cabeça, foi observado também que a aplicação da detomidina provocou uma redução importante na resposta locomotora dos equinos. Já no presente estudo, o grupo no qual a morfina foi associada apresentou uma maior perda na sensibilidade ao toque, exercida no membro em relação ao grupo 1, durante um período maior de tempo, sugerindo um acréscimo no efeito sedativo, confirmando a pesquisa realizada por Taylor et al. (2014), que já haviam observado a melhora no efeito sedativo com adição do opioides ao protocolo permitindo a realização de pequenos procedimentos em equinos.

A redução observada na pressão parcial de oxigênio (PaO₂) e da saturação de oxigênio (SO₂) pode ser explicada pela depressão respiratória resultante da aplicação tanto da detomidina quanto da morfina, citada anteriormente, assim como o aumento da pressão parcial de gás carbônico (paCO₂), também reflexo da redução significativa da frequência respiratória. Esse efeito foi relatado por Yamashita et al. (2000), que observaram uma queda significativa na paO₂ após a aplicação de diferentes doses de detomidina. Nyman et al. (2009) mostraram que, em equinos, tanto a aplicação de detomidina quanto a associação de detomidina ao opioide provocou redução da paO₂ e aumento na paCO₂, e que no grupo onde o opioides foi associado o efeito foi intensificado. O aumento significativo nos valores de bicarbonato de sódio (HCO₃) já havia sido relatado em pesquisas anteriores e ocorre em decorrência de uma resposta do organismo a um aumento do pH, por meio da reabsorção do bicarbonato e eliminação de íons H⁺ pelos rins porém sem diferenças, já que o meio mais rápido, que seria por meio da ventilação, está influenciada pela ação da detomidina que provocou depressão respiratória (NYMAN et al., 2009; RINGER et al., 2013; MUIR, 2017). Entretanto, no presente estudo, o valor do pH apesar de ter apresentado um aumento numérico em relação as aferições basais, não apresentou diferença significativa em seus valores comparando entre momentos e grupos.

Conclusão

Com essa pesquisa pode-se observar que em muareas a infusão contínua de detomidina na dose de 20µg/kg/hora, isolada, ou associada a 0,1mg/kg/hora de morfina, foram capazes de promover efeito antinociceptivo, entretanto, não se faz suficiente para realização de procedimentos mais invasivos. Efeitos cardiovasculares como hipertensão e bradicardia foram observados nos dois protocolos de sedação, porém, sem maiores prejuízos aos animais, sendo esses protocolos seguros para espécie, permitindo o manejo facilitado dos animais.

Referências

- ALVES et al. (1999) Efeito sedativo da romifidina em muareas (*Equus asinus caballus*) não domados. *Ciência Rural*. Vol. 29. p. 51-55.
- BOSCAN P. et al. (2006) Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. *American Journal of Veterinary Research*. Vol 67. p. 992-997.
- CRUZ. F. S. F. (2011). Sedative and cardiopulmonar effects of buprenorphine and xylazine in horses. *Canadian journal of veterinary research*. Vol. 75. p. 35-41.
- DONALDSON. L. (2008). Manejo de Sedação e Anestesia. In: *DOBERTY. T; VALVERDE. A. Anestesia & Analgesia em Equinos*. Roca; São Paulo. Cap 15. p. 217-220.
- FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Disponível em <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QA>>. Acesso em 13 de Agosto de 2017.
- HUBBELL, J. A. E. (2007). Horses. In: *TRANQUILLI, W. J. et al. Lumb & Jones Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 4ª Ed. Iowa: Blackwell Publishing. Cap. 27. p. 717-729.
- JOUBERT , K.E. et al. (1999) The sedative and analgesic effects of detomidine-butorphanol and detomidine alone in donkeys. *Journal of South African Veterinary Association*. Vol. 70. p. 112-8.
- KAMERLING, S. G. et al. (1988). Objective assessment of detomidine-induced analgesia and sedation in the horse. *Europe Journal of Pharmacology*. Vol. 151. p. 1-8.
- KUKANICH B. & WIESE A. J. (2017). Opioides. In: *GRIMM et al. Lumb&Jones Anestesiologia e Analgesia e Veterinária*. 5ª Ed. Roca. Rio de Janeiro. Cap 11. p. 199-219.
- LAMONT, L. (2008). Farmacologia dos Agentes Usados em Anestesia de Equinos. In: *DOBERTY. T; VALVERDE. A. Anestesia & Analgesia em Equinos*. Roca. São Paulo. Cap 11. p. 121-161.
- LAMONT L. A.; MATHEWS K. A. (2007). Opioids, Nonsteroidal Ant-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. In: *TRANQUILLI, W. J. et al. Lumb & Jones Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 4ª Ed. Iowa: Blackwell Publishing. Cap. 10. p. 241-271.

- LEMKE, K. A. (2007). Anticholinergics and Sedatives. In: *TRANQUILLI, W. J. et al. Lumb & Jones Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 4ª Ed. Iowa: Blackwell Publishing, Cap. 9. p. 203-239.
- MATTHEWS, N. A. et al. (2005). Anaesthesia of donkeys and mules. *Equine Veterinary Education*. Vol.15. p.102-107.
- MATTHEWS, N. A. et al. (1997) Anaesthesia of donkeys and mules. *Equine Veterinary Education (Tutorial Article)*. Vol. 9. P. 198-202.
- MUIR W. W.(2017). Fisiologia Ácido B sica. In: *GRIMM et al. Lumb&Jones Anestesiologia e Analgesia e Veterinária*. 5ª Ed. Roca. Rio de Janeiro. Cap 18. p. 354-366.
- NYMAN G. et al. (2009) Effect of sedation with detomidine and butorphanol on pulmonary gas exchange in the horse. *Acta Veterinaria Scandinavica*. Vol. 51.
- POTTER, J.J. (2016). Preliminary investigation comparing a detomidine continuous rate combined with either morphine or buprenorphine for standing sedation in horses. *Veterinary anaesthesia and Analgesia*. Vol. 43. p. 189 -194.
- RAKIN D. C. (2017). Sedativos e tranquilizantes. In: *GRIMM et al. Lumb&Jones Anestesiologia e Analgesia e Veterinária*. 5ª Ed. Roca. Rio de Janeiro. Cap 10. p. 188-198.
- RINGER S. K. et al. (2013). 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*. Vol. 40. p.157-65.
- TAYLOR P. M. (1985). Chemical restraint of the standing horse. *Equine Veterinary Journal*. V.17. p. 269-273.
- TAYLOR P. et al. (2014). Evaluation of sedation for standing clinical procedures in horses using detomidine combined with buprenorphine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 41. p. 14-24.
- YAMASHITA, K. et al. (2000) Cardiovascular Effects of Medetomidine, Detomidine and Xylazine in Horses. *Journal of Veterinary Medical Science*. Vol. 62. p. 1025 -1032.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES et al. Efeito sedativo da romifidina em muares (*Equus asinus caballus*) não domados. *Ciência Rural*. Vol. 29. p. 51-55. 1999.
- BOSCAN P. et al. Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. *American Journal of Veterinary Research*. Vol 67. p. 992-997. 2006.
- CARREGARO A. B. et al. Physiological and analgesic effects of continuous-rate infusion of morphine, butorphanol, tramadol or methadone in horses with lipopolysaccharide (LPS)-induced carpal synovitis. *BMC Veterinary Research*. Vol. 10. 2014.
- CORTOPASSI S. R. G.; FANTONI D.T. Medicação pré-anestésica. In: CORTOPASSI S. R. G.; FANTONI D. T. *Anestesia em cães e gatos*. 2ª Ed. São Paulo, Roca, 2010. Cap 13. p. 217–227.
- DONALDSON. L. Manejo de Sedação e Anestesia. In: DOBERTY. T; VALVERDE. A. *Anestesia & Analgesia em Equinos*. São Paulo. Roca; 2008, Cap 15. p. 217-220.
- DUGDALE, A. H. A. et al. Twenty years later: a single-centre, repeat retrospective analysis of equine perioperative mortality and investigation of recovery quality. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. V. 43. p. 171-178. 2016.
- ELFENBEIN et al. Effect of detomidina on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horse. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 36. p. 162-172. 2009.
- FANTONI, D. T. MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: CORTOPASSI S. R. G.; FANTONI D. T. *Anestesia em cães e gatos*. 2ª Ed. São Paulo, Roca, 2010. Cap 35. p. 521–544.
- FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Disponível em <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QA>>. Acesso em 13 de Agosto de 2017.
- FRANCO M. M. et al. Quick method for identifying horse (*Equus caballus*) and donkey (*Equus asinus*) hybrids. *Genetical and Molecular Research*. Vol. 15. 2016.

- HUBBELL, J. A. E. Horses. In: *TRANQUILLI, W. J. et al. Lumb & Jones Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 4ª Ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. Cap. 27. p. 717-729.
- JOHNSTON, G. M. et al. Confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1): preliminary results. *Equine Veterinary Journal*. 27. p. 193-200. 1995.
- JOUBERT, K.E. et al. The sedative and analgesic effects of detomidine-butorphanol and detomidine alone in donkeys. *Journal of South African Veterinary Association*. Vol. 70. p. 112-8. 1999.
- KAMERLING, S. G. et al. Objective assessment of detomidine-induced analgesia and sedation in the horse. *Europe Journal of Pharmacology*. Vol. 151. p. 1-8. 1988.
- LAMONT, L. Farmacologia dos Agentes Usados em Anestesia de Equinos. In: DOBERTY, T; VALVERDE, A. *Anestesia & Analgesia em Equinos*. São Paulo. Roca; 2008, Cap 11. p. 121-161.
- LAMONT L. A.; MATHEWS K. A. Opioids, Nonsteroidal Ant-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. In: *TRANQUILLI, W. J. et al. Lumb & Jones Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 4ª Ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. Cap. 10. p. 241-271.
- LEMKE, K. A. Anticholinergics and Sedatives. In: *TRANQUILLI, W. J. et al. Lumb & Jones Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 4ª Ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. Cap. 9. p. 203-239.
- LOPES, C. et al. Antinociceptive effects of methadone combined with detomidina or acepromazine in horses. *Equine Veterinary Journal*. Vol. 48. p. 613-618. 2015
- MASSONE, F. Neuroleptoanalgesia e Anestesia Dissociativa. In: *MASSONE, F. Anestesiologia Veterinária*. 3ª Ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 1999. Cap. 8. p. 121-126.
- MATTHEWS, N. A et al. Anaesthesia of donkeys and mules. *Equine Veterinary Education*. Vol.15. p.102-107. 2005.
- MATTHEWS, N. A. et al. Anaesthesia of donkeys and mules. *Equine Veterinary Education (Tutorial Article)*. Vol. 9. P. 198-202. 1997.

- MONTEIRO, E.R. et al. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 35. p. 519-527. 2008.
- POTTER, J.J. Preliminary investigation comparing a detomidina continuous rate combined with either morphine or buprenorphine for standing sedation in horses. *Veterinary anaesthesia and Analgesia*. Vol. 43. p. 189 -194. 2016.
- RONG R. et al. Fertile mule in China and her unusual foal. *Journal of The Royal Society of Medicine Volume*. Vol. 78. p. 821-825. 1985.
- RONG R. et al. A Fertile mule and hinny in China. *Cytogenet Cell Genet*. Vol. 47. p. 134-139. 1988
- SHORT R. V. An introduction to Mammalian Interspecific Hybrids. *The Journal of Heredity*. Vol 88. 1997.
- STEINER C. C; RAYDER O. A (2013) Characterization of Prdm9 in Equids and Sterility in Mules. PLoS ONE 8(4) e61746. Disponível em: <http://doi.org.oiolo.sci-hub.cc/10.1371/journal.pone.0061746>. Acesso em 13 de Agosto de 2017.
- TAYLOR P. M. Chemical restraint of the standing horse. *Equine Veterinary Journal*. V.17. p. 269-273. 1985.
- TAYLOR P. et al. Evaluation of sedation for standing clinical procedures in horses using detomidine combined with buprenorphine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 41. p. 14-24. 2014.
- VALVERDE A. Alpha-2 Agonists as Pain Therapy in Horses. *The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. Vol. 26. p. 515-532. 2010.
- YAMASHITA, K. et al. Cardiovascular Effects of Medetomidine, Detomidine and Xylazine in Horses. *Journal of Veterinary Medical Science*. Vol. 62. p. 1025 -1032. 2000.