

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

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CLÍNICOS, SEDATIVOS E
CARDIOVASCULARES PROMOVIDOS PELO USO DA
DEXMEDETOMIDINA ISOLADA OU EM ASSOCIAÇÃO COM A
METADONA EM EQUINOS HÍGIDOS**

PAULA RENATA FEREGUETTI

VILA VELHA-ES
NOVEMBRO / 2021

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

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CLÍNICOS, SEDATIVOS E
CARDIOVASCULARES PROMOVIDOS PELO USO DA
DEXMEDETOMIDINA ISOLADA OU EM ASSOCIAÇÃO COM A
METADONA EM EQUINOS HÍGIDOS**

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

PAULA RENATA FEREGUETTI

VILA VELHA-ES
NOVEMBRO / 2021

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

F382a Fereguetti, Paula Renata.
Avaliação dos efeitos clínicos, sedativos e cardiovasculares promovidos pelo uso da dexmedetomidina isolada ou em associação com a metadona em equinos hípidos. Paula Renata Fereguetti - 2021.
78 f. : il.

Orientadora: Betânia Souza Monteiro.
Dissertação (mestrado em Ciência Animal) - Universidade Vila Velha, 2021.
Inclui bibliografias.

1. Medicina veterinária. 2. Equino – Avaliação de riscos de saúde. I. Monteiro, Betânia Souza. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 636.89

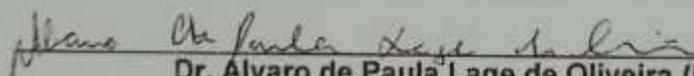
PAULA RENATA FEREGUETTI

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CLÍNICOS, SEDATIVOS E
CARDIOVASCULARES PROMOVIDOS PELO USO DA
DEXMEDETOMIDINA ISOLADA OU EM ASSOCIAÇÃO COM A
METADONA EM EQUINOS HÍGIDOS**

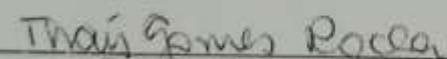
Dissertação apresentada à Universidade
Vila Velha, como pré-requisito do
Programa de Pós-graduação em Ciência
Animal, para a obtenção do grau de Mestra
em Ciência Animal.

Aprovada em 03 de novembro de 2021.

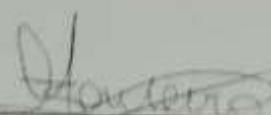
Banca Examinadora:



Dr. Alvaro de Paula Lage de Oliveira (UVV)



Dra. Thais Gomes Rocha (UVV)



Dra. Betânia Souza Monteiro (UVV)
Orientadora

Este trabalho é dedicado aos meus irmãos e todos animais que foram confiados aos meus cuidados e, em especial, aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Fazer uma pesquisa sem a ajuda de muitas pessoas é quase impossível. Já ouvi de outros amigos e colegas e hoje tenho certeza sobre sua veracidade.

De uma forma singela, quero agradecer, e é para mim uma missão e um compromisso com todos aqueles envolvidos, direta ou indiretamente, na execução do projeto de pesquisa aqui apresentado.

Agradeço primeiramente a Deus, força de bondade e amor, que proporcionou saúde, capacidade, resiliência, sabedoria e fé para conquistar mais essa etapa de uma longa caminhada.

Dedico esse trabalho e agradeço às pessoas responsáveis pelo meus primeiros passos, minhas primeiras conquistas, meu pai e minha mãe, que não estão fisicamente há um ano em nosso meio, está muito difícil seguir e chegar até aqui sem vocês, mas não poderia decepcioná-los, apesar de não poder mais ouvir suas palavras, sentir o calor e o amor de vocês em um abraço, o aconchego do colo quando a exaustão me consumia, sei que, de algum lugar, vocês zelam por mim e continuam sendo meus melhores exemplos. Obrigada por tudo, eterno vínculo de amor, amizade, alicerce do desenvolvimento humano.

Agradeço a você, Cristiane, amiga, companheira e até mãe e irmã quando é necessário. Presente na maior parte da minha trajetória, possibilitando-me crescer, dia a dia, por meio de seus ensinamentos, considerações e ponderação, entendendo todas as dificuldades passadas por esse período, me ajudando a suportar todas elas.

Agradeço a meus familiares, fonte de amor e afeto eterno, em especial meus irmãos, sobrinhos, cunhadas (o), tios, primos, em especial minha prima Roberta, família é alicerce que suporta todas as dificuldades encontradas na vida e, por estarem sempre presente, me perdoem pela minha ausência mas essa conquista também é de vocês. Há pessoas que marcam nossas vidas de maneira ímpar. Esses são os amigos de verdade, entre eles, quem me incentivou desde o início, na minha carreira, Luiz Moscon, obrigada pela oportunidade, incentivo e carinho. Obrigada por estar presente em tantos momentos da minha vida. Aos amigos e colegas, Diogo Rondon (parceiro de viagens de mestrado) e Mônica Feijó (a sua ajuda nas correções foram fundamentais), meus primeiros professores de anestesia, meus incentivadores, hoje tenho o maior prazer e orgulho de ser a anestesista de vocês. Eduarda Andrade

(minha irmã de alma), Augusto (parceiro de mestrado, anestesia e projeto), Juliane, Júlia e Lara, a todos estagiários e, em especial, meus pupilos Ana Clara, Lozimar, Erick, meus amigos e colegas Jéssica Miranda, Séfora Barros, Tia Valdima (obrigada pelos abraços de mãe de todos os dias), Júlio e todos meus colegas e amigos do Hospital Veterinário, obrigada pelo apoio e carinho em todos momentos. Agradeço também a Daniella Barcelos, amiga e professora, sem a sua ajuda, noites e fim de semanas traduzindo artigos, assistindo aula, fazendo discussão e anestesiando, duas malucas...pelo carinho e apoio. Obrigada pela ajuda no desenvolvimento desse trabalho. Aos meus clientes e amigos que entenderam minha ausência, Rafaela Altoé, Pablo e Bruna, obrigada pelo apoio e carinho, obrigada por entender minha ausência, aos meus amigos que estão distantes, em especial Robson e Carol, irmãos que a vida me concedeu. Enfim a todos vocês obrigada pelo companheirismo e auxílio e, ainda, por me ajudarem muito, ouvindo meus “surtos psicóticos” e me aconselhando para que eu conseguisse terminar mais essa jornada. A vocês e a todos meus amigos pessoais que não foram citados, mas lembrados no coração, que junto vivemos os melhores e piores momentos, alegrias e tristezas divididas, conquistas e perdas. Amizade não se compra, não se aluga, se conquista.

Aos meus filhos de quatro patas, Nala, Negão, Branquinha, Bob (desculpe por não dar a vocês nesse período a atenção merecida) e minha princesa Nina pelo amor, pela paciência e, principalmente, por me abraçarem nos momentos tristes, trazendo felicidade ao meu coração.

A minha orientadora Betânia Souza Monteiro e ao professor Fábio Ribeiro Braga, obrigada pela paciência, calma e ensinamentos. Agradeço por suas orientações.

Ao professor Alexandre, ao disponibilizar consultoria estatística, o carinho e a dedicação em analisar os dados desse projeto.

Por fim agradeço em especial a todos os animais que participaram do projeto.

Obrigado, meus queridos, devo muito a vocês.

Agradeço à Direção e aos funcionários do Hospital Veterinário Joaquim Rossi/UNESC, por abrir suas portas para esta nova conquista e ajudarem na liberação de materiais, aparelhos ou simplesmente pela colaboração durante o projeto.

Gostaria de deixar registrada a honra de apresentar essa dissertação ao

Programa de Mestrado em Ciência Animal com ênfase em Anestesiologia na Universidade Vila Velha/UVV.

Depois de tantos agradecimentos fica fácil perceber tudo aquilo escrito no primeiro parágrafo desse capítulo. Sem essas pessoas e instituições não seria possível apresentar esse trabalho.

Espero que nossa publicação possa honrar a dedicação de cada um de vocês por mim e para a conclusão dessa pesquisa. Muito obrigado a todos e um forte abraço!

A todos, minha gratidão.

“Quando olhares o céu à noite eu estarei habitante uma delas, e de lá estarei rindo; então será, para ti, como se todas as estrelas rissem! Dessa forma, tu, e somente tu, terás estrelas que sabem rir”.

(O Pequeno Príncipe)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
2 REVISÃO DE LITERATURA	24
2.1 <i>Fármacos alfa-2 agonistas adrenérgicos.....</i>	24
2.1.1. <i>Farmacologia dos agonistas de receptores alfa 2 em equinos.....</i>	25
2.1.2. <i>Dexmedetomidina</i>	27
2.2. <i>Opioides</i>	28
2.2.1 <i>Metadona em equinos.....</i>	29
3 OBJETIVOS.....	30
3.1. <i>Objetivo Geral</i>	30
3.2 <i>Objetivos Específicos</i>	30
4 MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1. <i>Animais.....</i>	31
4.2 <i>Preparação dos animais.....</i>	31
4.3 <i>Tratamentos experimentais</i>	33
4.4. <i>Análises estatísticas</i>	35
5 RESULTADOS.....	37
6 DISCUSSÃO	62
7 CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS.....	69
ANEXO I - CONSENTIMENTO DO PROPRIETÁRIO À PARTICIPAÇÃO DO ANIMAL	77

LISTA DE FIGURAS

Quadro 1. Escores utilizados para avaliar o grau de ataxia em equinos.....	14
Quadro 2. Escores utilizados para avaliar o grau de relaxamento muscular da língua e movimentação de cabeça em equinos.....	14
Quadro 3. Escores utilizados para avaliar o grau de estímulo auricular e movimentação de cabeça em equinos.....	15
Quadro 4. Escores utilizados para avaliar motilidade intestinal em equinos.....	15
Figura 1. Mediana da Frequência Cardíaca (FC) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento, com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021.....	38
Figura 2. Coeficientes de variação da Frequência Cardíaca (FC) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021	38
Figura 3. Curva da variação da Frequência Cardíaca (FC), no decorrer do tempo (0 a 90 minutos), em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos. Colatina-ES, ano 2021	39
Figura 4. Mediana da Frequência Respiratória (FR) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021.....	40
Figura 5. Coeficientes de variação da Frequência Respiratória (FR) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021	41
Figura 6. Curva da variação da Frequência Respiratória (FR), no decorrer do tempo (0 a 90 minutos), em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6), em equinos. Colatina-ES, ano 2021	41
Figura 7. Mediana da Temperatura (oC) em dois tratamentos: Dexmedetomidina	

isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021	43
Figura 8. Coeficientes de variação da Temperatura (oC) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021.....	44
Figura 9. Curva da variação da Temperatura (oC), no decorrer do tempo (0 a 90 minutos), em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos. Colatina-ES, ano 2021	44
Figura 10. Mediana do Intervalo PR (segundos) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021.....	46
Figura 11. Coeficientes de variação do Intervalo PR (segundos) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021.....	46
Figura 12. Curva da variação do Intervalo PR (segundos), no decorrer do tempo (0 a 90 minutos), em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos. Colatina-ES, ano 2021	46
Figura 13. Mediana da Pressão Arterial Sistólica (mmHg) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021.....	48
Figura 14. Coeficientes da Pressão Arterial Sistólica (mmHg) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021.....	49
Figura 15. Curva da variação da Pressão Arterial Sistólica (mmHg), no decorrer do tempo (0 a 90 minutos), em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos. Colatina-ES,	

ano 2021	49
Figura 16. Mediana da Distância queixo solo (cm) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021.....	51
Figura 17. Coeficientes da Distância queixo solo (cm) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021.....	51
Figura 18. Curva da variação da Distância queixo solo (cm), no decorrer do tempo (0 a 90 minutos), em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos. Colatina-ES, ano 2021	51
Figura 19. Mediana da Glicemia (mg/dL) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021	53
Figura 20. Coeficientes da Glicemia (mg/dL) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021	54
Figura 21. Curva da variação da Glicemia (mg/dL), no decorrer do tempo (0 a 90 minutos), em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos. Colatina-ES, ano 2021	54
Figura 22. LC: Grau de Relaxamento Muscular da Língua/Movimento Cabeça e o p-valor da comparação DEX x DEXMET, conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021.....	56
Figura 23. GA: Grau de ataxia e o p-valor da comparação DEX x DEXMET, conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina- ES, ano 2021.....	57
Figura 24. EA: Estímulo Auricular e o p-valor da comparação DEX x DEXMET,	

conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina- ES, ano 2021.....58

Figura 25. AQ: Ausculta dos Quadrantes, e o p-valor da comparação DEX x DEXMET, conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina- ES, ano 2021.....60

Figura 26. BVA Bloqueio atrioventricular, e o p-valor da comparação DEX x DEXMET, conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina- ES, ano 2021.....61

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Variável Frequência Cardíaca (FC) avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 202137
- Tabela 2.** Variável Frequência Respiratória (FR) avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 202139
- Tabela 3.** Variável Temperatura (oC) avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021.....42
- Tabela 4.** Variável Intervalo PR (segundos) avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 202145
- Tabela 5.** Variável Pressão Arterial Sistólica (mmHg) avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 202147
- Tabela 6.** Variável Distância queixo-solo (cm) avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 202150
- Tabela 7.** Variável Glicemia (mg/dL) avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021.....52
- Tabela 8.** LC: Variável Relaxamento Muscular Língua/Movimento Cabeça avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em

experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021.....	55
Tabela 9. GA: Variável Grau de ataxia avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021.....	56
Tabela 10. EA: Variável Estímulo Auricular avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2.....	57
Tabela 11. AQ: Variável Ausculta dos Quadrantes avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021	59
Tabela 12. BAV: Variável Bloqueio atrioventricular avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021	60

LISTA DE ABREVIATURAS

BAV	Bloqueio(s) atrioventricular(s)
BSA	Bloqueio(s) sinoatrial(is)
DEX	Dexmedetomidina
DEXMET	Dexmedetomidinametadona
ECG	Eletrocardiograma; traçado eletrocardiográfico
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
IV	Intravenosa, via
mm Hg	Milímetro de mercúrio; unidade de pressão
PAS	Pressão arterial sistólica.
QS	Queixo ao solo
IM	Intramuscular
MI	Motilidade intestinal
QSD	Quadrante superior direito
QSE	Quadrante superior esquerdo
QID	Quadrante inferior direito
QIE	Quadrante inferior esquerdo
EA	Estímulo auricular
RML	Relaxamento muscular da língua
MC	Movimento de cabeça
DC	Débito cardíaco
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
TR°	Temperatura retal

RESUMO

FEREGUETTI, Renata Paula M. Sc, Universidade Vila Velha – ES, novembro de 2021. **Avaliação dos efeitos clínicos, sedativos e cardiovasculares promovidos pelo uso da dexmedetomidina isolada ou em associação com a metadona em equinos hípidos.** Orientadora: Dra. Betânia Souza Monteiro.

A neuroleptoanalgesia, caracterizada por analgesia e sedação, sem perda da consciência, é uma alternativa à anestesia geral. Nessas condições, um protocolo que promova sedação e analgesia com auxílio de anestesia locorregional, facilitando o acesso e a manipulação para realização de exames, procedimentos cirúrgicos de curta duração e diagnóstico, minimizando riscos e complicações hemodinâmicas seria o ideal. Considerando o amplo espectro do uso dos alfa-2 agonistas o objetivo deste estudo foi comparar dois novos protocolos utilizando dexmedetomidina isolada, ou associada com a metadona, com doses reduzidas, administrada pela via intravenosa em equinos, avaliando os efeitos sedativos, parâmetros clínicos, além do relaxamento muscular da língua e estímulo auricular com movimento de cabeça e alterações eletrocardiográficas. Foram selecionados 6 equinos da raça quarto de milha, adultos, sem distinção de sexo, com peso aproximado ($431,8 \pm 30,3$ Kg), hípidos, comprovados por meio de exames clínicos, infecciosa equina, hemograma completo com perfil bioquímico para anemia renal (ureia creatinina), perfil hepático (Aspartatoaminotransferase, Fosfatase Alcalina, Albumina e Gama Glutamiltransferase) e exames parasitológicos dentro dos valores normais. Foi definida a utilização dos mesmos grupos de animais, com intervalo de sete dias, para minimizar a influência do temperamento e inconstância individual nas respostas comportamentais e fisiológicas avaliadas. Utilizou-se o grupo 1 - DEX (dexmedetomidina 2 mcg/kg) e grupo 2 - DEXMET (dexmedetomidina 2 mcg/kg e metadona 0,05mg/kg) para os quais foram avaliados: pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, e eletrocardiograma (para avaliação de eventuais arritmias como bloqueio átrio ventricular e intervalo PR), frequência respiratória, temperatura retal, avaliação de mucosas, mensuração da distância queixo-solo, avaliação do grau de ataxia, relaxamento muscular da língua e estímulo auricular com movimento de cabeça, glicemia e movimento intestinal. Todos os parâmetros foram mensurados no tempo zero (avaliação basal) e nos tempos 5, 10, 30, 60 e 90 minutos, respectivamente. As variáveis qualitativas foram apresentadas por distribuição de frequências absolutas e relativas. Todas as variáveis quantitativas foram apresentadas por medidas de tendência central e de variação e terão a normalidade avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Na parte inferencial foram aplicados os seguintes métodos: (a) a comparação entre as variáveis FC, FR, Temperatura, PR, PAS, DQS, Glicemia foi realizada preferencialmente pelo teste t de Student, todavia, quando ao menos uma das amostras não apresentava distribuição gaussiana foi utilizado o teste U de Mann-Whitney; (b) as variáveis RML/MC, Graus de Ataxia e Estímulo auricular foram avaliadas pelo teste U de Mann-Whitney; a Ausculta dos quadrantes, Bloqueio atrioventricular foram avaliadas pelo Teste Exato de Fisher. Foi previamente fixado erro alfa em 5% para rejeição de hipótese nula e o processamento estatístico foi realizado nos programas BioEstat versão 5.3 e STATA release 17. Houve diferença estatística entre os grupos DEX e DEXMET, sendo observado efeito de tempo para as variáveis frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal, pressão

arterial sistólica, glicemia e motilidade intestinal, porém essas diferenças não foram clinicamentesignificativas. No grupo DEXMET a distância queixo ao solo apresentou menores distâncias em relação ao solo no grupo DEX. As variáveis relaxamento muscular da língua, estímulo auricular com movimento de cabeça e a ataxia não apresentaram diferenças estatísticas. Também não foram observadas alterações eletrocardiográficas (bloqueio átrio ventricular e intervalo PR). Conclui-se que a metadona potencializa e prolonga o efeito sedativo da dexmedetomidina, sem causar alterações cardiorrespiratória que limitem sua utilização clínica, sugerindo que esta associação é segura para espécie.

Palavras-chaves: Alfa-2 agonistas, opioides, controle da dor, sedação, alterações cardiorespiratórias.

ABSTRACT

FEREGUETTI, Renata Paula M. Sc, Vila Velha University - ES, November 2021.
Evaluation of clinical, sedative and cardiovascular effects promoted by the use of dexmedetomidine alone or in association with methadone in healthy horses.
Advisor: Dr. Betânia Souza Monteiro.

Neuroleptoanalgesia, characterized by analgesia and sedation without loss of consciousness, is an alternative to general anesthesia. Under these conditions, a protocol that promotes sedation and analgesia with the aid of local anesthesia facilitating access and manipulation for examinations, short-term surgical procedures and diagnosis, minimizing risks and hemodynamic complications would be ideal. Considering the broad spectrum of the use of alpha 2 agonists, the aim of this study was to compare two new protocols using dexmedetomidine alone, or associated with methadone with reduced doses administered intravenously in horses, evaluating sedative effects, clinical parameters, in addition to muscle relaxation of the tongue and auricular stimulus with head movement and electrocardiographic changes. Six quarter horses were selected, adults, regardless of sex, with approximate weight (431.8 ± 30.3 kg), healthy, proven by clinical examinations, serum negative for equine infectious anemia, complete blood count with renal biochemical profile (urea and creatinine), liver profile (Aspartate aminotransferase, Alkaline Phosphatase, Albumin and Gamma Glutamyltransferase) and parasitological examinations within normal values. The use of the same groups of animals was defined, with an interval of seven days, to minimize the influence of temperament and individual on the behavioral and physiological responses evaluated. We used group 1 - DEX (dexmedetomidine mcg/kg) and group 2 - DEXMET (dexmedetomidine 2 mcg/kg and methadone 0.05mg/kg) for which evaluated: systolic blood pressure, heart rate, and electrocardiogram (foreevaluation of possible arrhythmias such as ventricular atrium block and PR interval), respiratory rate, straight temperature, mucosal evaluation, measurement of ground chin distance, assessment of the degree of ataxia, muscle relaxation of the tongue and ear stimulation with head movement, glycemia and bowel movement. All parameters were measured at time zero (baseline evaluation) and at times were evaluated 5, 10, 30, 60 and 90 minutes, respectively. The qualitative variables were presented by absolute and relative frequency distribution. All quantitative variables were presented by measures of central tendency and variation and will have normality evaluated by the Shapiro-Wilk test. In the inferential part, the following methods were applied: (a) the comparison between the variables HR, RR, Temperature, PR, SBP, DQS, Glycemia was preferably performed by student's t-test, however, when at least one of the samples did not present gaussian distribution, the Mann-Whitney U test was used; (b) the variables RML/MC, Degrees of Ataxia and Auricular Stimulus were evaluated by the Mann-Whitney U test; auscultation of the quadrants, atrioventricular block were evaluated by fisher's exact test. An alpha error was previously fixed in 5% for rejection of null hypothesis and statistical processing was performed in the BioEstat version 5.3 and STATA release 17 programs. There was a statistical difference between the DEX and DEXMET groups, and a time effect was observed for the variables heart rate, respiratory rate, rectal temperature, systolic blood pressure, glycemia and intestinal motility, but these differences were not clinically significant. In the DEXMET group, the chin-to-ground distance presented

shorter distances from the ground in the DEX group. The variables tongue muscle relaxation and ear stimulation with head movement and ataxia did not present statistical differences. Electrocardiographic alterations (ventricular atrium block and PR interval) were also observed. It is concluded that methadone potentiates and prolongs the sedative effect of dexmedetomidine, without causing cardiorespiratory changes that limit its clinical use, suggesting that this association is safe for species.

Keywords: Alpha-2 agonists, opioids, pain control, sedation, cardiorespiratory effects.

1. INTRODUÇÃO

Há um interesse e demanda constante, na clínica e anestesia de equinos, por fármacos e técnicas analgésicas, que propiciem alívio ou prevenção da dor, associados à contenção química de qualidade.

Em geral, o uso da neuroleptoanalgesia, caracterizada por analgesia e sedação, sem perda da consciência, é uma alternativa à anestesia geral para exames, procedimentos cirúrgicos de curta duração e diagnósticos. O animal se mantém em estação, o que favorece menor depressão hemodinâmica sem riscos de complicações, especialmente na indução e recuperação anestésica (Os fármacos agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos representam o principal grupo farmacológico indicado para sedação e analgesia em equinos. Contudo, recomenda-se a associação com outros fármacos analgésicos, especialmente opioides, para melhorar a qualidade da sedação e analgesia. Dentre esse grupo farmacológico, a dexmedetomidina tem se destacado por seu perfil farmacológico, incluindo curta meia-vida e rápida redistribuição (MUIR, 2009; WAGNER, 1991; BETTSCHAR-WOLFENBERGER, *et al.*, 2005; SCHATZMANN, *et al.*, 2001; ELFENBEIN, 2009). Outro fármaco que vem sendo estudado é a metadona, um opioide sintético, lipossolúvel e agonista de receptor μ (μ), que apresenta afinidade para ligação com o receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) que, associado à detomidina, outro agonista alfa-2, não prejudicou as trocas gasosas, mesmo com a redução na frequência respiratória dos equinos e cardioprotetores (GORMAN, *et al.*, 1997; DICKERSON, 2001; RIBEIRO, SCHMIDT, CHIMIDT, 2002; CARREGARO *et al.*, 2020). Assim como a maioria dos fármacos, os agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos também apresentam efeitos colaterais, sendo observadas algumas alterações sistêmicas como: bradicardia, bloqueio atrioventricular e hipertensão, seguida ou não de hipotensão (MURREL, 2005; KERR *et al.*, 1972; YAMASHITA *et al.*, 2000). Ataxia, diminuição da motilidade gastrointestinal e hiperglicemia transitória são outros efeitos adversos associados aos fármacos desse grupo, portanto o conhecimento sobre o efeito e a ação farmacológica é importante para escolha de um protocolo mais adequado para o paciente (MURREL, 2005; MAMA *et al.*, 2009; GRIMSRUD *et al.*, 2014). Ainda existe restrição com relação ao uso de opioides, apesar dos resultados promissores relatados na espécie equina, em função da possibilidade de efeitos

adversos, como aumento da atividade locomotora, tremores musculares, redução da motilidade gastrointestinal, excitação e euforia (CORLETTTO, et al., 2005; CLARCK, et al., 2008; MIRCICA, et al 2003; MERRIT, et al., 1998). Porém, quando os opioides são associados a fármacos com propriedades sedativas, como decorrente da ativação central (CORLETTTO et al., 2005). alfa-2 adrenérgicos, o efeito excitatório é suprimido (CLARKE; PATON, 1998).

Dessa forma, em função do aumento de procedimentos de curta duração e demanda de diagnósticos com necessidade de protocolos sedativos, este estudo justifica-se pelo interesse de buscar alternativas farmacológicas que viabilizem a realização efetiva e segura da abordagem em equinos que, além de possibilitarem a intervenção em estação, determinem estabilidade hemodinâmica e sedação, bem como segurança tanto para o Médico Veterinário quanto para o paciente.

Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo novos protocolos de sedação, avaliando o grau de sedação e as alterações promovidas pelo uso da dexmedetomidina isolada, ou associada com a metadona em equinos, por meio de parâmetros clínicos e alterações eletrocardiográficas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A espécie equina (*Equus ferus caballus*) foi uma das primeiras espécies a ser domesticada pelo homem. Os equinos são altamente suscetíveis ao estresse, com como o tamanho, peso, porte e comportamento. Devido ao fato de o padrão de comportamento da espécie ser bastante variável e ser determinado pelo manejo a que foram submetidos, como ao sofrimento, há um interesse e demanda crescentes por conhecimento sobre analgesia em equinos, assim como para outras espécies animais. O clínico e o anestesista de equinos buscam, constantemente, por fármacos e técnicas analgésicas que propiciem alívio ou prevenção de dor, associados à contenção química de qualidade para exames e procedimentos cirúrgicos de pequeno porte (SCHATZMANN et al., 2001; REZENDE et al., 2014; SCHENKEL, 2019).

A associação de fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos e opioides é uma das principais maneiras de produzir neuroleptoanalgesia, a qual propicia sedação e antinocicepção de maior intensidade e qualidade que aquelas obtidas com o uso isolado dos fármacos. Dentre os fármacos pertencentes à essa classe, destacam-se a xilazina, detomidina e a dexmedetomidina (BETTSCHEART-WOLFENBERGER et al. 2005; MEDEIROS, 2010; REZENDE, et al., 2014).

2.1. *Fármacos alfa-2 agonistas adrenérgicos*

Os receptores α -adrenérgicos são classificados em α -1 e α -2, de acordo com sua localização anatômica e função fisiológica. Os receptores α podem ser localizados em neurônios pré-sinápticos (α -2) e em neurônios pós-sinápticos (α -1 e α -2) (SOUZA, et al., 2011).

São mediados através da estimulação de adrenoreceptores α -2 presente no SNC. Os receptores α -2 também são encontrados nas plaquetas, causando agregação plaquetária e nas terminações nervosas de vários órgãos como fígado e pâncreas, causando inibição da liberação de insulina; nos rins, inibindo a liberação de neurotransmissores e, nos olhos, aumentando a produção de lágrima (ALVES, et al., 2000; HAYASHY & MAZE, 1993; BAGATINI, et al., 2003) Os receptores α -2 pré-sinápticos, quando ativados, inibem a liberação de noradrenalina e adenosina trifosfato ATP na fenda sináptica, levando a um mecanismo de retroalimentação negativo. As ativações desses receptores podem desencadear o bloqueio da entrada de cálcio

na terminação nervosa. Estes mecanismos atuam inibindo a liberação da noradrenalina ao serem ativados. Já os receptores pós-sinápticos estão presentes na musculatura lisa e, quando ativados, promovem vasoconstrição (HAYASHY & MAZE, 1993; ALVES, et al., 2000; BAGATINI, et al., 2002; VALVERDE, 2010).

Outro mecanismo de ação relacionado aos agonistas alfa-2 adrenérgicos, ocorre quando, ao se estimular os receptores alfa-2, uma enzima chamada adenilciclase é inibida e, com isso, há ativação de proteínas G, levando à diminuição de formação de monofosfato cíclico de adenosina. A proteína G ativada leva à abertura dos canais iônicos de potássio, que passa para o meio extracelular, diminuindo a condução e hiperpolarizando a célula nervosa. Nesse processo, a excitabilidade dos neurônios do sistema nervoso central é reduzida, e o resultado é um quadro de sedação, analgesia e relaxamento muscular (HAYASHY & MAZE, 1993; GERTLER, et al., 2001; BAGATINI, et al., 2003).

O tronco cerebral é a região com maior presença de células noradrenérgicas, localizadas bilateralmente em um pequeno núcleo neural conhecido como Locus Coeruleus, que está relacionado aos efeitos sedativos dos receptores α -2 espinal (BUDAI, et al., 1998; MOENS, et al., 2003; RINGER, et al., 2012).

2.1.1. Farmacologia dos agonistas de receptores alfa 2 em equinos

Os agonistas de receptores α -2 adrenérgicos são a classe farmacológica mais utilizada em equinos, atuam em estruturas espinais e supra espinais, sendo utilizados como medicamentos para promover miorelaxamento, sedação e analgesia (GUIRRO, et al., 2009; VALVERDE, 2010).

A xilazina foi o primeiro fármaco sintetizado dessa classe de agonistas de receptores α -2 adrenérgicos centrais. Em sequência, temos a detomidina, a medetomidina e, mais recentemente, a dexmedetomidina (AGUIAR, 2004). A medetomidina ainda não está sendo comercializada no Brasil (ROSCOE, 2007).

Os efeitos associados às doses clínicas em equinos incluem sedação, manutenção da posição quadrupedal com afastamento do apoio dos membros em base ampla, indiferença aos estímulos externos, ptose de lábio inferior e pálpebras, redução da altura da cabeça, ataxia e protrusão peniana (TAYLOR & CLARKE, 2009; VALVERDE, 2010; GUILHEN, et al., 2011). Todos os α -2 agonistas atuam em receptores α -2 e α -1, porém com diferentes seletividades. A xilazina apresenta uma ligação de α -2: α -1 com uma proporção de 160:1, sendo o α -2 agonista menos

seletivo utilizado clinicamente em equinos. A detomidina possui uma ligação maior de α -2: α -1 com relação 260:1. A medetomidina e a dexmedetomidina possuem uma ligação α -2: α -1 iguais, com de 1620:1, sendo a medetomidina uma mistura de dois enantiômeros ópticos em proporções iguais: a dexmedetomidina e a levomedetomidina (VIRTANEN et al., 1988; RANKIN, 2015).

Os agonistas alfa-2 possuem rápido início de ação quando administrados pela via intravenosa (IV), metabolismo hepático e excreção renal, com meia vida de eliminação de menos de 1,5 horas e de depuração total entre 20 a 80ml/kg/minuto. O pico do efeito sedativo pode variar entre 2 e 5 minutos e de 15 a 30 minutos, pela via intramuscular (IM). A meia-vida de eliminação se torna um pouco mais longa, quando administrada pela via IM (GRIMSRUD, et al., 2014; VALVERDE, 2010).

A potência e a duração dos efeitos são diferentes em cada espécie, resultando em efeitos fisiológicos dose-dependentes. Pode ser observada ausência de sedação ou excitação paradoxal em animais excitados, com medo ou em alto nível de estresse. Após a administração inicial, se necessário, pode ser administrado, pela via IV, um quarto da dose inicial, para prolongar os efeitos sedativos, sem aumentar intensidade da sedação (VIGANI PEREIRA, 2014).

Os fármacos alfa-2 agonistas são conhecidos como fármacos bifásicos, devido a sua ação no sistema cardiovascular. Sua atuação nos adrenoreceptores alfa-2 pré-sinápticos diminui a liberação da noradrenalina, levando à hipotensão e redução da frequência cardíaca, pela inibição do tônus simpático e aumento da atividade do sistema nervoso parassimpático. A bradicardia apresentada pode levar, ainda, ao surgimento de bradiarritmias e redução do débito cardíaco. Já a vasoconstrição periférica, por sua ação em adrenoreceptores pós-sinápticos presentes no músculo liso vascular, leva a uma hipertensão transitória, observada após resposta reflexa dos barorreceptores e aumento do tônus (HAYASHY & MAZE, 1993; BAGATINI, et al., 2002; BRAGA, 2014).

A depressão respiratória promovida pelos agonistas alfa-2 adrenérgicos varia de acordo com a espécie, e pode ser insignificante. Estudos com sua utilização nos equinos demonstraram uma redução da frequência respiratória e alterações nas concentrações dos gases sanguíneos, mas, não potencializou a depressão respiratória induzida por opioides (NYMAN et al., 2009; BRAGA, 2014).

Um estudo realizado Kullmann et al. (2014), utilizando a xilazina, romifidina e detomidina em duas doses diferentes, demonstrou uma no hematócrito,

no número de leucócitos, proteína total e na concentração plasmática de uréia. Em contrapartida, apresentou aumento na glicemia e no tamanho do baço dos equinos. Para a redução do hematócrito e da proteína total, o autor acredita no deslocamento do líquido para o meio intravascular. Isto também contribuiu para uma leve queda da osmolaridade plasmática. Outro motivo apresentado foi o sequestro de hemácias e leucócitos pelo baço, que contribuiu para sua redução. Já o aumento da glicemia ocorre devido à ação dos fármacos agonistas alfa-2 e no adrenoceptores presentes no pâncreas, que inibem a secreção de insulina pelas células pancreáticas, levando a uma hipoinsulinemia e hiperglicemia transitória.

Os receptores alfa-2 são expressos pelos linfócitos T e são responsáveis pela supressão da proliferação de linfócitos e produção de citosinas, dentre elas a interleucina-2. A xilazina, em diferentes estudos, dependendo da dose empregada, foi associada com mecanismos apoptóticos, e após a administração

de ioimbina, fármaco antagonista dos alfa-2, houve estimulação na proliferação de timócitos, células precursoras dos linfócitos T (COLIC et al., 2000; CUPIC, et al., 2003; BAO et al., 2007).

Os fármacos pertencentes à classe dos alfa-2 agonistas possuem uma vantagem, pois apresentam reversores, com diferentes seletividades. Dentre eles, podemos citar a ioimbina e atipamezol, e a relação de ligação dos receptores alfa-2 e alfa-1, 40:1 e 8526:1, respectivamente (SINCLAIR, 2003). Contudo, Hubbel et al. (2013) chamaram a atenção para o cuidado dos efeitos sedativos, quando empregados em altas doses.

2.1.2. *Dexmedetomidina*

A dexmedetomidina foi desenvolvida recentemente, derivada de um enantiômero da medetomidina, sendo atualmente considerada como protótipo dos agonistas alfa-2 adrenérgicos super seletivos. Licenciado para uso em animais, apresenta alta seletividade para receptores alfa-2, relação alfa2: alfa1 de 1600:1. Essa seletividade faz-se importante, quando as ações sobre os receptores α -1 se opõem àquelas sobre os receptores α -2, apresentando maior estabilidade hemodinâmica, efeito analgésico e sedativo, em relação aos demais fármacos pertencentes a essa classe farmacológica (DICK & SHAFER, 1993; VIRTANEN, et al., 1988; ALVES, et al., 2000).

A dexmedetomidina apresenta biotransformação hepática e a maior parte

de sua eliminação ocorre por meio da urina (HAYASHY & MAZE, 1993).

O efeito sedativo da dexmedetomidina é mediado pela redução da atividade adrenérgica do Locus Coeruleus, núcleo noradrenérgico predominante no cérebro, que funciona como o principal modulador do estado de vigília no SNC. No Locus Coeruleus originam-se neurônios, que fazem sinapses com o córtex motor e ramificações nervosas para o cerebelo, este responsável por funções fisiológicas como a manutenção do equilíbrio, postura e controle do tônus muscular (XU, et al., 2000; ELFENBEIN, et al., 2009; SOUZA et al., 2011). Já seu efeito analgésico ocorre pela atuação em estruturas espinhais e supraespinhais, presentes no corno dorsal da medula espinhal e tronco cerebral. Tais efeitos são dose dependentes e são resultado da interação do fármaco com os receptores (MURRELL & HELLEBREKERS, 2005; ELFENBEIN et al., 2009; VALVERDE, 2010; SOUZA et al., 2011).

2.2. Opioides

Os opioides são alcalóides sintéticos derivados do ópio, produzem seus efeitos através de receptores específicos no SNC e Sistema Nervoso Periférico (SNP) e são classificados em agonistas, antagonistas e agonistas antagonistas.

Alguns dos efeitos sistêmicos dos opioides incluem analgesia, sedação e hipnose (GEISER, 1990). Estes fármacos são os analgésicos mais potentes usados na medicina veterinária e são indicados no tratamento das diferentes formas de dor, aguda ou crônica, moderada a severa, visceral ou somática (CASSU; ANDRADE, 2008; GUILHEN, 2011).

Os opioides agem em diferentes receptores presentes no sistema nervoso central (SNC), dentre eles os de maior importância terapêutica, os quais podemos citar os receptores μ (μ), Kappa (κ) e delta (δ). Estes receptores, além de estarem presentes no SNC, também são encontrados no sistema nervoso periférico e musculatura lisa, em menores quantidades. Dependendo das particularidades dos receptores em que os opioides atuam, teremos os efeitos farmacológicos, como: analgesia, sedação discreta ou excitação, depressão cardiovascular, depressão respiratória, redução da motilidade do trato gastrointestinal (BOSCAN, 2006; CASSU; ANDRADE 2008; GUILHEN, 2011). Os receptores μ são os responsáveis pelos efeitos antinociceptivos, efeitos adversos e dependência. Ao usar fármacos agonistas de receptor κ para analgesia e sedação, pode-se levar à disforia. (KIEFFER, 1999; JANECKA *et al.*, 2004).

2.2.1 Metadona em equinos

A metadona é um opioide sintético, lipossolúvel, que apresenta efeitos farmacológicos similares aos da morfina. Esse fármaco atua em receptores opioides do tipo μ , sendo esse o provável mecanismo pelo qual provoca seus efeitos analgésicos. Acredita-se que a metadona possa atuar como antagonista de receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA) na medula espinhal. Esta característica pode aumentar a analgesia proporcionada pelo fármaco, diminuindo a ocorrência de tolerância e apresentando distribuição e eliminação mais rápida (CALLAHAN, et al., 2004; SILVERMAN, 2009). No fígado, a metabolização ocorre por meio de um processo de N-demetilação, que forma metabólitos inativos e estes são eliminados na urina e fezes (DICKERSON, 2001; RIBEIRO, SCHMIDT, SCHMIDT, 2002).

A associação farmacológica entre os α -2 agonistas e opioides potencializa a ação analgésica e sedativa, quando comparada àquela obtida com o uso isolado dos fármacos, promovendo neuroleptoanalgesia (SCHATZMANN, et al, 2001). Foram avaliados efeitos antinociceptivos, cardiorrespiratórios e gastrointestinais da detomidina (0,01 mg/kg) associada ou não à uma dose sub-analgésica de metadona (0,2 mg/kg). Os resultados mostraram aumento na antinocicepção tempo, e potencialização da detomidina, sem causar efeitos cardiovasculares e gastrointestinais relevantes (PIGNATON et al., 2011).

Em outro estudo realizado por Carregaro et al. (2020), a associação da metadona com detomidina não prejudicou as trocas gasosas, apesar de ter apresentado uma queda na frequência respiratória dos equinos. Além disso, esta associação apresentou efeitos cardioprotetores. Não houve na pressão

arterial e dos batimentos cardíacos, em comparação com a administração de metadona associada à acepromazina ou à detomidina administrada isoladamente (NILSFORS et al., 1988).

As associações entre α -2 agonistas e opioides devem continuar a fazer parte de estudos que abordem suas farmacodinâmicas, doses e vias de administração, a fim de se identificar uma associação que reduza a quantidade de anestésicos gerais inalatórios e injetáveis, promovendo menor depressão respiratória, analgesia eficaz e sedação de qualidade (GONZALO-MARCILLA et al., 2014; GONZALO-MARCILLA et al., 2018).

3. OBJETIVOS

3.1. *Objetivo Geral*

Avaliar novos protocolos de sedação, avaliando o grau de sedação e as alterações promovidas pelo uso da dexmedetomidina isolada, ou associada com a metadona em equinos, por meio de parâmetros clínicos e alterações eletrocardiográficas.

3.2. *Objetivos Específicos*

- Verificar se o uso da dexmedetomidina, administrada isolada ou concomitantemente à metadona, promove maior ou menor intensidade nos efeitos cardiorrespiratórios;
- Avaliar as alterações clínicas e registrar quaisquer alterações ocasionadas pela administração da dexmedetomidina ou associação da dexmedetomidina e metadona;
- Avaliar e comparar as alterações eletrocardiográficas durante o procedimento em ambos os protocolos empregados;
- Avaliar e comparar a qualidade de sedação pelo grau de ataxia em equinos sedados com dexmedetomidina (Grupo 1 - DEX) ou dexmedetomidina associada à metadona (Grupo 2 - DEXMET);
- Identificar as principais dextremas decorrentes do uso de dexmedetomidina;
- Avaliar e comparar um novo protocolo, para sedação leve a moderada, que possa ser utilizado em diagnósticos, exames de imagem e pequenos cirurgias.

4. MATERIAL E MÉTODOS

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética com Uso de Animais (CEUA UNESC) e registrado com o número 762631, Campus Colatina. A autorização para a adesão dos pacientes foi obtida com os responsáveis, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A etapa experimental foi realizada no setor de Clínica de Grandes Animais do Hospital Veterinário Joaquim Rossi - UNESC.

4.1. Animais

Foram selecionados 6 equinos da raça quarto de milha, adultos, sem distinção de sexo, com peso aproximado ($431,8 \pm 30,3$ Kg), hípidos, por meio de exames clínicos, sorológicos negativos para anemia infecciosa equina, hemograma, perfil bioquímico renal (ureia e creatinina), bioquímico hepático Aspartatoaminotransferase, Fosfatase Alcalina, albumina e Gama glutamiltransferase e exames parasitológicos dentro dos valores normais.

Foram excluídos do estudo os animais que apresentaram alterações hematológicas, renais ou hepáticas, durante os exames pré-experimentais. Os equinos ficaram mantidos em baias individuais, alimentados e fenos, ração comercial e água ad libitum. Esses animais pertencem ao haras da instituição e estão acostumados à manipulação e contenção em troncos. Antes de cada procedimento. Os equinos foram conduzidos ao tronco e aguardaram meia hora para se ambientar ao espaço hospitalar, onde se desenvolveu o experimento. Os animais tiveram contato somente com as pessoas envolvidas no trabalho.

4.2. Preparação dos animais

Depois de constatada sua higidez, os animais foram pesados e submetidos a jejum alimentar de 12 horas, sem jejum hídrico. Cada animal foi sedado em duas ocasiões diferentes, por meio de sorteio, com um intervalo mínimo de sete dias entre os tratamentos. Para a administração do fármaco intravenoso, realizou-se tricotomia e antisepsia bilateral da região cervical, sendo implantado um cateter calibre 14 na veia jugular esquerda, conectado a um dispositivo adaptador com conector Luer-Lok (PRN), por onde foi administrado dexmedetomidina (Dexdomitor® 0,5 mg/ml), em

forma de bolus na dose de 2 mcg/kg ou a associação dexmedetomidina (Dexdomitor® 0,5 mg/ml) na dose de 2 mcg/kg e metadona (Mytedom® 10mg/kg) na dose de 0,05 mg/Kg, conforme sorteio anterior. O monitoramento dos animais foi realizado por meio de aferição de:

- frequência cardíaca: (FC, batimentos/minuto) foi obtida por meio da ausculta com estetoscópio (Littman), entre o quarto e quinto espaço intercostal em hemotórax esquerdo, na altura da articulação úmero-rádio-ulnar;
- eletrocardiografia: realizada por 60 segundos, em cada tempo avaliado, através de eletrocardiograma (ECG) (ECGPC Veterinário – TEB). Os eletrodos tipo jacaré do eletrocardiograma foram posicionados da maneira base-ápice, gerando uma única derivação bipolar (DII Eithoven), para obtenção da frequência cardíaca e avaliação do ritmo cardíaco. Durante a avaliação do eletrocardiograma, foi mensurado o intervalo PR, além de avaliação de eventuais arritmias, especialmente, bloqueios átrio-ventriculares (BAV);
- frequência respiratória (FR, movimentos/minuto), foi obtida
- pressão arterial sistólica (PAS, mmHg), por meio de doppler vascular ultrassônico (Parks Medical, modelo 811B), colocado na artéria caudal, após tricotomia e fixação da probe na região. O manguito adulto foi posicionado na base da cauda do animal, para avaliação (PAS);
- temperatura retal (TR, °C), por meio de termômetro digital;
- avaliação de mucosas e estimativa da pesagem dos animais (Kg), utilizando de fita, posicionada na região da cernelha;
- mensuração da distância do queixo ao solo (QS, cm), foi feita com auxílio de fita métrica;
- avaliação do grau de ataxia e da qualidade do relaxamento muscular da língua e movimentação da cabeça foram adaptados de ROSCOE (2007), sendo avaliados escores (Quadro 1 e Quadro 2);
- resposta ao estímulo auricular: estímulo feito de um *swab* na orelha externa. A mensuração da resposta a esse estímulo foi adaptada de MAMA et al. (2009), registrada em escore (Quadro 3).
- motilidade intestinal (MI): foi avaliada por auscultação dos quadrantes

superior direito (QSD), para avaliação da válvula íleo-cecal, ceco e cólon dorsal direito; superior esquerdo (QSE), para avaliação do cólon dorsal esquerdo e intestino delgado; inferior direito (QID), para avaliação do cólon ventral direito; e inferior esquerdo (QIE), para a avaliação do cólon ventral esquerdo. A ausculta foi realizada por, no mínimo, 60 segundos, conforme metodologia descrita por SINGH et al. (1997) (Quadro 4).

- glicemia foi mensurada por meio de fita de glicosímetro OnCall Plus II[®] registrada nos intervalos citados.

4.3. *Tratamentos experimentais*

Após os 30 minutos de ambientação, foram anotados os valores de FC, FR, PAS, TR avaliação de mucosas, mensuração da distância queixo-solo, avaliação do grau de ataxia, relaxamento muscular da língua, estímulo auricular, glicemia, eletrocardiograma e movimento intestinal. Em seguida, os animais receberam o tratamento sorteado, o grupo I (DEX) recebeu dexmedetomidina (Dexdomitor[®]0,5 mg/ml) 2 mcg/kg, o grupo II (DEXMET) recebeu dexmedetomidina (Dexdomitor[®]0,5 mg/ml) na dose de 2 mcg/kg e metadona (Mytedom[®] 10mg/kg) na dose de 0,05 mg/Kg (DEXMET), com um intervalo mínimo de sete dias entre os tratamentos. Os bolus foram administrados durante 10 segundos, seguidos por 5 ml de solução heparinizada. Os valores FC, FR, PAS, TR C^o, avaliação de mucosas, mensuração da distância queixo-solo, avaliação do grau de ataxia, relaxamento muscular da língua, estímulo auricular, glicemia, eletrocardiograma e movimento intestinal foram registrados nos seguintes tempos: basal, 5, 10, 30, 60 e 90 minutos (MEDEIROS, 2010; KULLMANN et al., 2014; GOZALLO-MARCILLA et al., 2018; CASTRO, 2019).

Quadro 1. Escores utilizados para avaliar o grau de ataxia em equinos (n = 12) antes (momento basal) e após a aplicação da medicação, sendo Grupo 1- DEX (dexmedetomidina 2mcg/kg) e Grupo-2 DEXMET (dexmedetomidina 2mcg/kg e metadona 0,05mg/kg).

Grau de ataxia	Escore
Coordenação muscular com o animal mantendo-se em equilíbrio	1
Estabilidade postural, mas com movimentos corporais laterais rítmicos ediscretos.	2
Movimentos corporais mais intensos, tendência a inclinação em um dos lados do tronco de contenção.	3
Apoio do corpo em um dos lados do tronco de contenção, membros pélvicos cruzados e flexões frequentes e súbitas das articulações carpais.	4

Fonte: Adaptado de ROSCOE(2007).

Quadro 2. Escores utilizados para avaliar o grau de relaxamento muscular da língua e movimentação de cabeça em equinos (dexmedetomidina 2mcg/kg e metadona 0,05mg/kg).

Grau de relaxamento muscular da língua e movimentação de cabeça	Escore
Nenhuma manipulação possível	1
Retrai a língua quando estimulada ou movimenta intensamente quando estimulada/ Mastigação e/ou movimentação de cabeça contínuo sempre que estimulada.	2
Moderado movimento de toda a língua quando estimulada/ Mastiga e/ou movimento de cabeça moderado algumas vezes.	3
Pouco movimento de língua quando estimulado no fundo da língua e mastigação ou movimento de cabeça ocasionais e discretos.	4
Sem nenhum movimento da língua.	5

Fonte: Adaptado de ROSCOE(2007).

Quadro 3. Escores utilizados para avaliar o grau de estímulo auricular e movimentação de cabeça em equinos (n = 12) antes (momento basal) e após a aplicação da medicação, sendo Grupo 1- DEX (dexmedetomidina 2mcg/kg) e Grupo-2 DEXMET (dexmedetomidina 2mcg/kg e metadona 0,05mg/kg).

Grau de sensibilidade auricular e movimentação de cabeça	Escore
Ausência de resposta	1
Resposta Discreta (movimentos das orelhas)	2
Resposta Leve (levanta a cabeça calmamente)	3
Resposta Moderada (movimenta a cabeça bruscamente e orelhas abaixadas)	4
Resposta Severa (movimentação da cabeça ou vocalização)	5

Fonte: Adaptado de MAMA et al., (2009).

Quadro 4. Escores utilizados para avaliar motilidade intestinal em equinos (n = 12) antes (momento basal) e após a aplicação da medicação, sendo Grupo 1- DEX (dexmedetomidina 2mcg/kg) e Grupo-2 DEXMET (dexmedetomidina 2mcg/kg e metadona 0,05mg/kg), conforme metodologia descrita por SINGH et al., (1997).

Motilidade Intestinal	Escore
Ausência de sons	0
Sons creptantes, pouco audíveis e abafados, com frequência por minuto igual a um	1
Sons creptantes, pouco audíveis e abafados, com frequência de mais de uma vez por minuto	2
Borborrigmos audíveis e com frequência de uma vez por minuto	3
Borborrigmos audíveis e com frequência de dois a quatro por minuto	4

Fonte: SINGH et al., (1997).

4.4. Análises estatísticas

Para avaliar os efeitos sedativos promovidos pelo uso da dexmedetomidina, isolada ou associada com a metadona: DEX (n=6) e DEXMET(n=6), foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. As

variáveis qualitativas foram apresentadas por distribuição de frequências absolutas e relativas. Neste estudo experimental, as variáveis quantitativas foram coletadas nos tempos Basal, 5', 10', 30', 60' e 90', e nos tempos intermediários (2.5', 7.5, 20', 45' e 75') os valores foram estimados para cada animal pela média aritmética dos tempos imediatamente anterior e posterior.

Todas as variáveis quantitativas foram apresentadas por medidas de tendência central e de variação e terão a normalidade avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Na parte inferencial, foram aplicados os seguintes métodos: (a) a comparação entre as variáveis FC, FR, Temperatura, PR, PAS, DQS, Glicemia foi realizada preferencialmente pelo teste t de Student, todavia, quando ao menos uma das amostras não apresentava distribuição gaussiana, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney; (b) as variáveis RML/MC, Graus de Ataxia e Estímulo auricular foram avaliadas exclusivamente pelo teste U de Mann-Whitney, pelo fato de serem mensuradas em escala ordinal; (c) As variáveis Ausculta dos quadrantes, Bloqueio atrioventricular foram avaliadas pelo Teste Exato de Fisher. Foi previamente fixado erro alfa em 5% para rejeição de hipótese nula, e o processamento estatístico foi realizado nos programas BioEstat versão 5.3 e STATA release 17 (AYRES, et al.; 2007; STATA CORP, 2021).

5. RESULTADOS

Em todos os tratamentos, os animais apresentaram características de sedação leve a moderada, caracterizadas por abaixamento de cabeça, ptose labial, e indiferença ao ambiente, permitindo a coleta das amostras sem intercorrências.

Os valores obtidos de cada uma das variáveis estudadas, ao longo do período experimental, estão apresentados nas tabelas e figuras abaixo, assim como os valores de média, desvio-padrão, mediana, percentual de variação (Dif.) e coeficiente de variação obtidos em cada grupo experimental.

Tabela 1. Variável Frequência Cardíaca (FC) avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021

FC	Duração do experimento (tempo, em minutos)										
	Basal	2.5'	5'	7.5'	10'	20'	30'	45'	60'	75'	90'
DEX											
Média	40.0	38.3	37.2	37.0	36.9	36.0	35.4	36.3	37.6	38.0	38.0
DP	4.4	4.0	2.3	3.5	3.1	3.8	2.6	4.0	3.0	3.6	3.3
Mediana	40.0	36.0	37.0	36.0	36.0	36.0	35.5	36.0	37.0	40.0	40.0
Diferença	0.0	-4.0	-3.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.5	-4.0	-3.0	0.0	0.0
Dif (%)	0.0	-11.1	-8.1	-11.1	-11.1	-11.1	-12.7	-11.1	-8.1	0.0	0.0
CV (%)	11.0	10.4	6.2	9.4	8.4	10.6	7.5	11.0	8.0	9.5	8.8
DEXMET											
Média	36.0	32.7	30.2	29.3	29.8	31.0	32.7	34.3	35.7	36.3	36.7
DP	2.5	4.8	3.6	3.9	3.3	4.9	4.4	4.3	2.9	4.3	5.9
Mediana	36.0	34.0	29.5	28.0	29.0	32.0	32.0	36.0	36.0	36.0	38.0
Diferença	0.0	-2.0	-6.5	-8.0	-7.0	-4.0	-4.0	0.0	0.0	0.0	2.0
Dif (%)	0.0	-5.9	-22.0	-28.6	-24.1	-12.5	-12.5	0.0	0.0	0.0	5.3
CV (%)	7.0	14.6	12.0	13.4	11.1	15.7	13.4	12.6	8.1	11.9	16.1
p-valor	0.19	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.38	0.11	0.32	0.74
	4	3	0	0	0	7	0	6	9	6	8
	5	0	3	5	2	9	5	5	0	3	8
		2.5'	5'	7.5'	10'	20'	30'				

Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

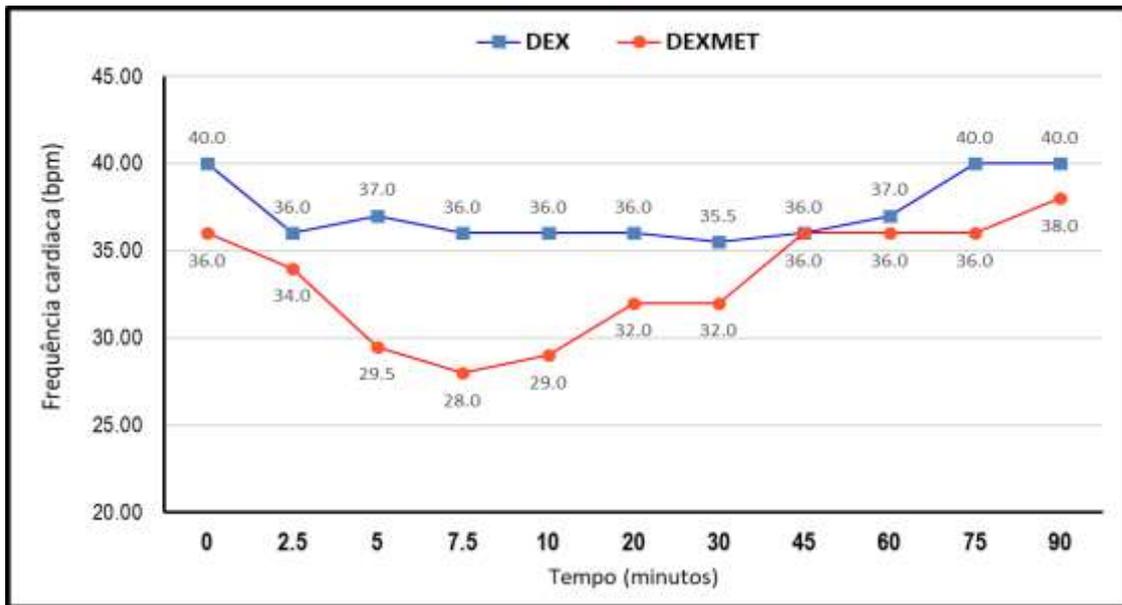
*p-valor: Teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney, conforme a distribuição amostral. FC: Frequência cardíaca

CV: Coeficiente de variação

Diferença: Variação da FC em relação ao Basal

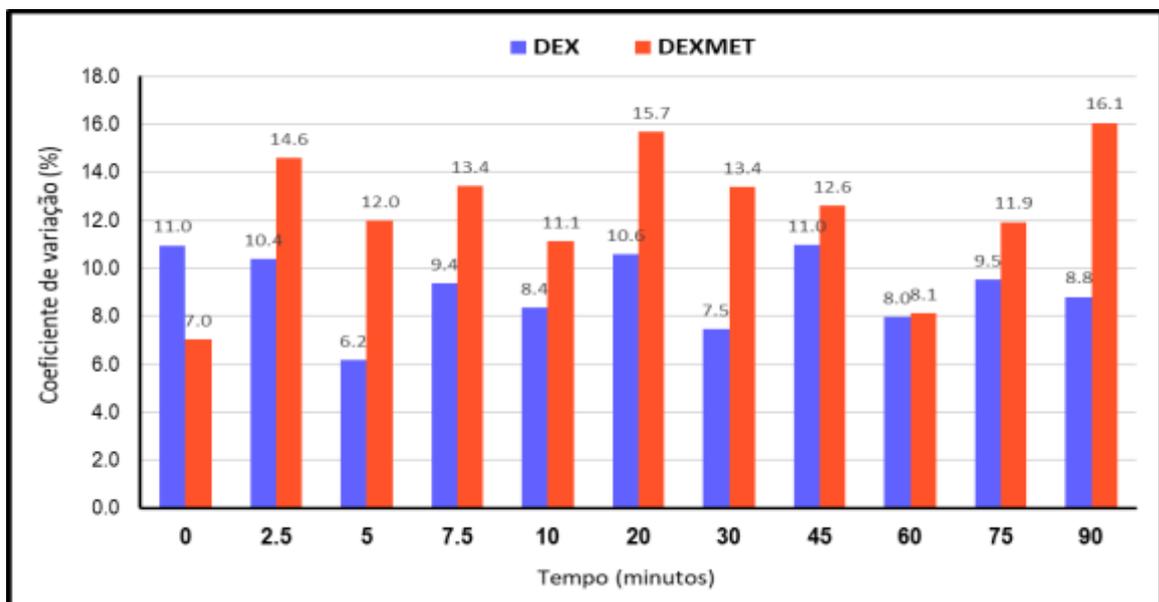
Dif(%): Percentual de Variação da FC em relação ao Basal.

Figura 1. Mediana da Frequência Cardíaca (FC) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento, com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



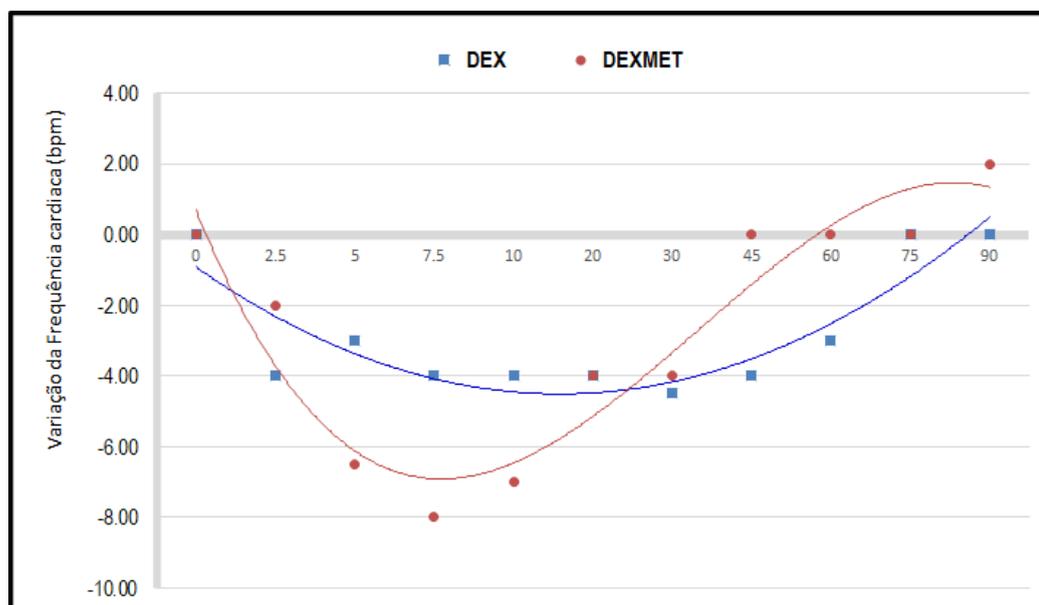
Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Figura 2. Coeficientes de variação da Frequência Cardíaca (FC) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Figura 3. Curva da variação da Frequência Cardíaca (FC), no decorrer do tempo (0 a 90 minutos), em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Tabela 2. Variável Frequência Respiratória (FR) avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021

FR	Duração do experimento (tempo, em minutos)										
	Basal	2.5'	5'	7.5'	10'	20'	30'	45'	60'	75'	90'
DEX											
Média	22.0	21.7	21.2	20.3	19.6	19.3	19.3	19.3	19.1	18.3	17.3
DP	4.2	3.6	2.3	3.2	2.2	3.7	3.2	4.5	3.3	3.6	2.1
Mediana	22.0	22.0	21.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	19.5	18.0	16.0
Diferença	0.0	0.0	-1.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.5	-4.0	-6.0
Dif (%)	0.0	0.0	-4.8	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-12.8	-22.2	-37.5
CV (%)	19.1	16.6	11.0	15.6	11.2	19.4	16.7	23.1	17.1	19.6	11.9
DEXMETA											
Média	20.7	19.0	17.7	17.0	16.7	16.3	16.5	17.7	18.8	18.7	18.0
DP	3.9	4.6	3.6	4.2	2.9	5.2	5.1	5.7	3.9	4.3	4.2
Mediana	22.0	20.0	17.5	18.0	16.0	16.0	15.5	18.0	19.5	20.0	18.0
Diferença	0.0	-2.0	-4.5	-4.0	-6.0	-6.0	-6.5	-4.0	-2.5	-2.0	-4.0

Dif (%)	0.0	-10.0	-25.7	-22.2	-37.5	-37.5	-41.9	-22.2	-12.8	-10.0	-22.2
CV (%)	19.0	24.0	20.5	24.8	17.6	31.7	30.6	32.3	20.6	23.0	23.3
p-valor	0.282	0.125	0.010	0.039	0.011	0.118	0.115	0.434	0.821	0.838	0.734
	6	7	1	6	4	1	8	0	4	6	2
			5'	7.5'	10'						

Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

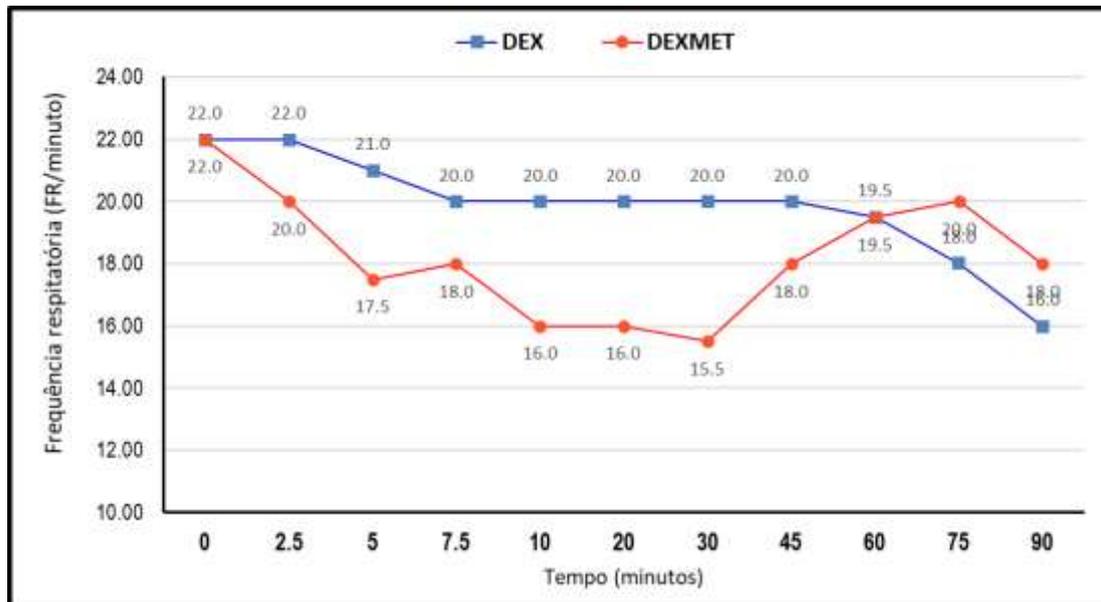
*p-valor: Teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney, conforme a distribuição amostral. FR: Frequência Respiratória

CV: Coeficiente de variação

Diferença: Variação da FC em relação ao Basal

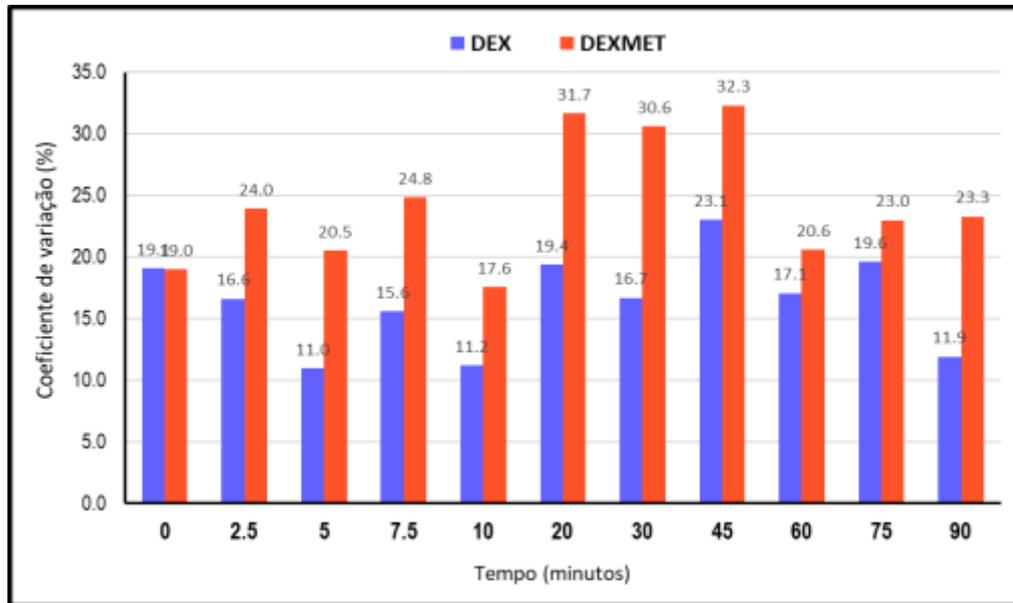
Dif(%): Percentual de Variação da FC em relação ao Basal.

Figura 4. Mediana da Frequência Respiratória (FR) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



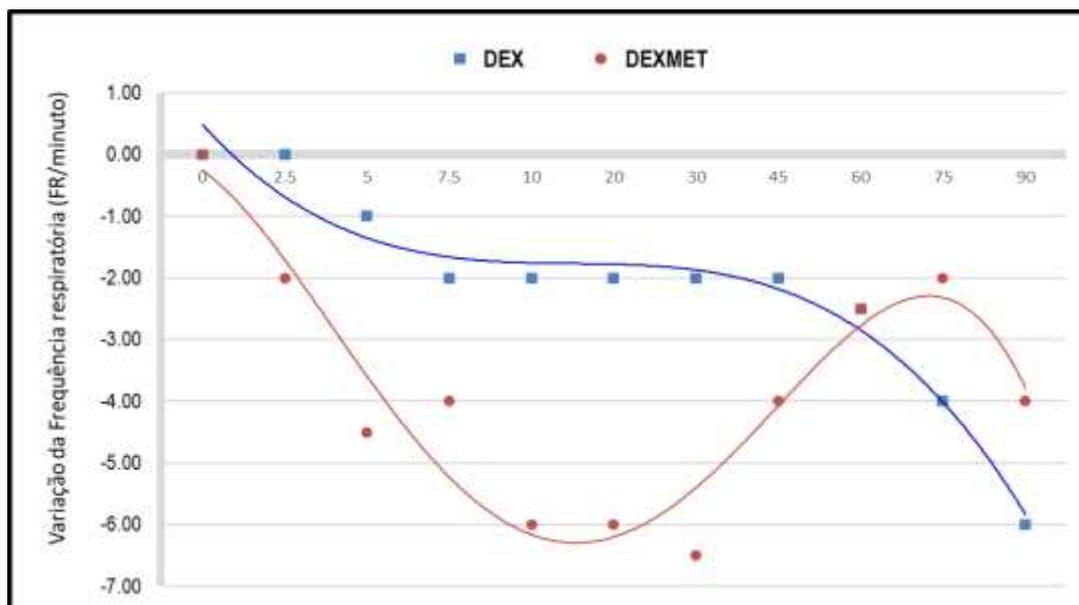
Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Figura 5. Coeficientes de variação da Frequência Respiratória (FR) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Figura 6. Curva da variação da Frequência Respiratória (FR), no decorrer do tempo (0 a 90 minutos), em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6), em equinos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Para as variáveis FC e FR, foi observado efeito de tempo (diferenças estatísticas entre os intervalos), entre 2.5' (p-valor = 0.0130*) e 30' (p-valor = 0.0005*), e 5' (p-valor = 0.0101*) e 10' (p-valor = 0.0114*), respectivamente, havendo entre os tratamentos (ver gráfico da curva de variação). Os gráficos do coeficiente de variação mostram que, no decorrer do experimento, os animais do grupo DEXMET apresentaram maior variabilidade

Tabela 3. Variável Temperatura (oC) avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021

Temperatura Basal	Duração do experimento (tempo, em minutos)										
	2.5'	5'	7.5'	10'	20'	30'	45'	60'	75'	90'	
DEX											
Média	38.0	38.0	38.0	38.0	37.9	37.9	37.8	37.7	37.7	37.7	37.7
DP	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
Mediana	38.1	38.1	38.0	38.0	38.0	37.9	37.8	37.8	37.7	37.8	37.8
Diferença	0.00	0.00	-0.07	-0.10	-0.14	-0.25	-0.30	-0.35	-0.40	-0.35	-0.35
Dif (%)	0.00	0.00	-0.20	-0.26	-0.36	-0.66	-0.79	-0.93	-1.06	-0.93	-0.93
CV (%)	0.8	0.6	0.4	0.5	0.4	0.5	0.4	0.5	0.4	0.6	0.6
DEXMET											
Média	37.7	37.6	37.6	37.6	37.6	37.5	37.4	37.4	37.4	37.4	37.3
DP	0.9	0.8	0.5	0.7	0.5	0.7	0.5	0.6	0.5	0.6	0.6
Mediana	37.8	37.8	37.6	37.8	37.5	37.6	37.5	37.6	37.5	37.6	37.5
Diferença	0.00	0.00	-0.15	0.05	-0.21	-0.15	-0.23	-0.15	-0.29	-0.15	-0.25
Dif (%)	0.00	0.00	-0.40	0.13	-0.57	-0.40	-0.60	-0.40	-0.77	-0.40	-0.67
CV (%)	2.3	2.0	1.4	1.9	1.5	1.8	1.3	1.7	1.3	1.6	1.6
p-valor	0.4520	0.1475	0.073	0.106	0.0605	0.124	0.0531	0.127	0.1749	0.236	0.200
			5	2		9		2		6	2

Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

*p-valor: Teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney, conforme a distribuição

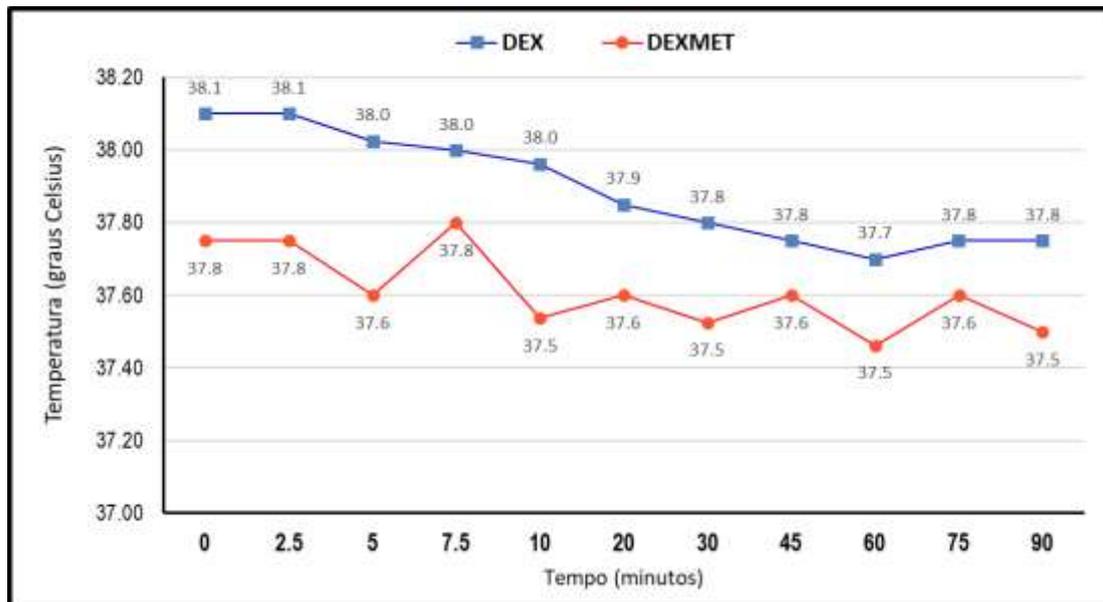
amostral. Temperatura: Temperatura (°C)

CV: Coeficiente de variação

Diferença: Variação da FC em relação ao Basal

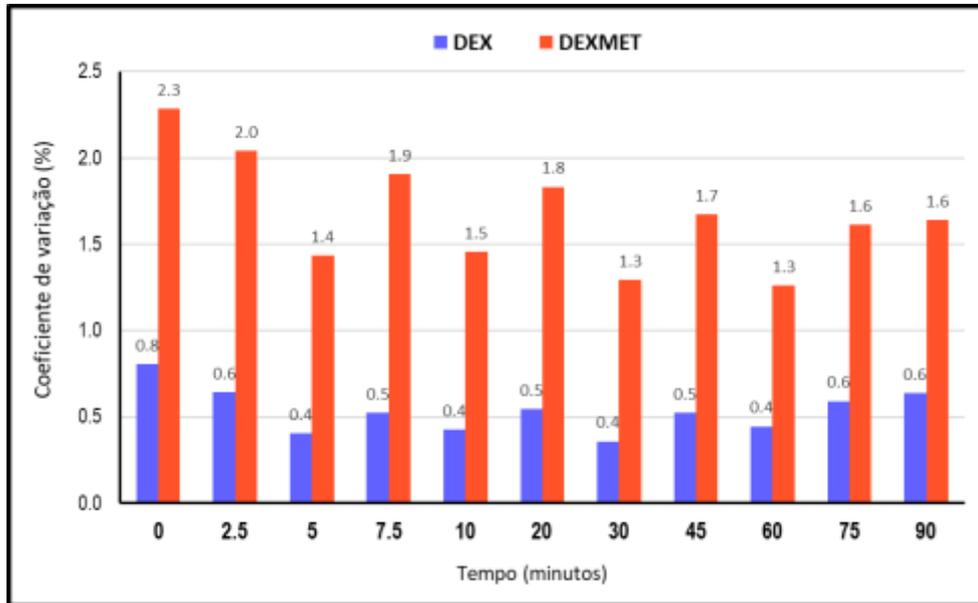
Dif(%): Percentual de Variação da FC em relação ao Basal.

Figura 7. Mediana da Temperatura (oC) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



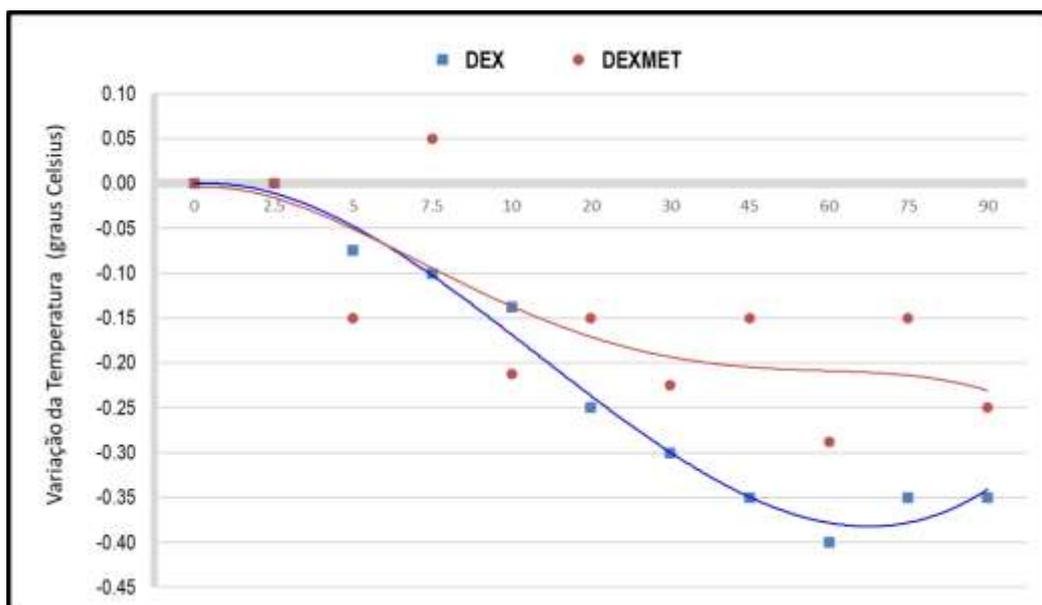
Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Figura 8. Coeficientes de variação da Temperatura (oC) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Figura 9. Curva da variação da Temperatura (oC), no decorrer do tempo (0 a 90 minutos), em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Não houve real diferença de efeito entre os dois tratamentos na variável temperatura. Entretanto, o gráfico do coeficiente de variação mostra que no decorrer do experimento os animais do grupo DEXMET apresentaram maior variabilidade do efeito anestésico.

Tabela 4. Variável Intervalo PR (segundos) avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021

PR	Duração do experimento (tempo, em minutos)											
	Basal	2.5'	5'	7.5'	10'	20'	30'	45'	60'	75'	90'	
DEX												
Média	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	
DP	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	
Mediana	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	
Diferença	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01
Dif (%)	0.00	0.00	0.84	1.67	1.67	1.67	2.07	1.67	0.84	1.67	1.67	
CV (%)	4.08	4.33	3.36	4.48	3.09	5.06	4.08	5.23	2.97	3.37	2.52	
DEXMET												
Média	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	
DP	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.02	0.01	
Mediana	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	
Diferença	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00							
Dif (%)	0.00	0.00	1.26	1.67	2.48	1.67	1.67	1.67	2.48	1.67	0.00	
CV (%)	4.93	4.33	2.93	5.00	4.04	4.26	1.56	4.26	4.00	5.00	4.08	
p-valor	0.6310	0.4884	0.4833	0.4844	0.476	0.9876	0.4672	0.7290	0.0837	0.2987	0.6310	

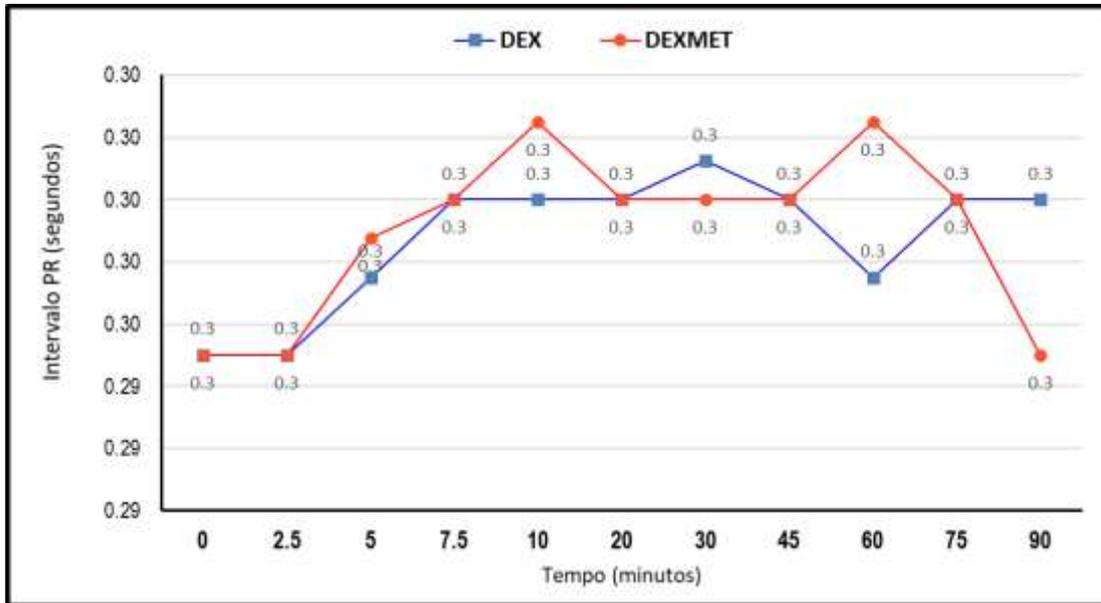
Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

*p-valor: Teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney, conforme a distribuição amostral. PR: Intervalo PR (segundos)

Diferença: Variação da FC em relação ao Basal

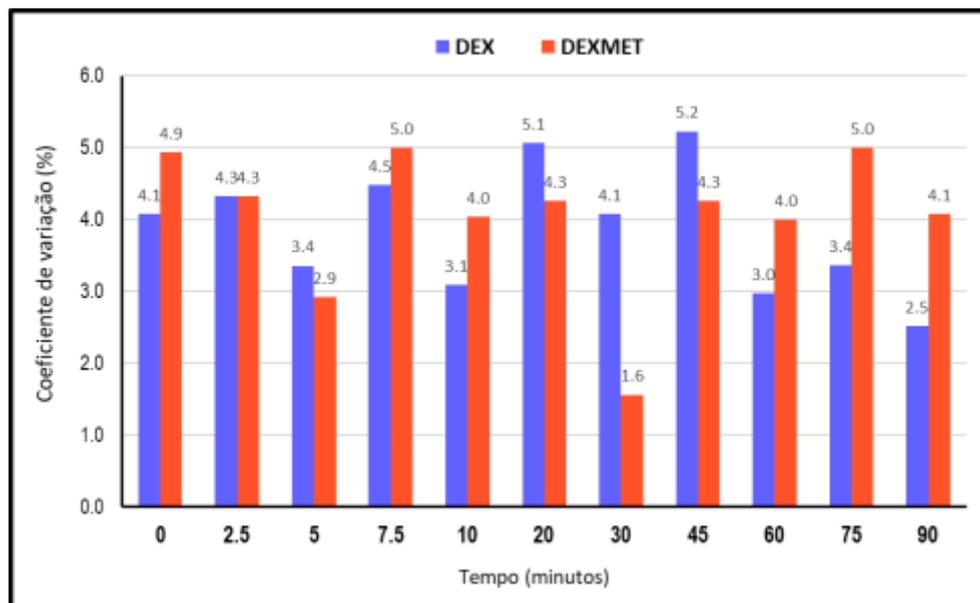
Dif(%): Percentual de Variação da FC em relação ao Basal.

Figura 10. Mediana do Intervalo PR (segundos) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

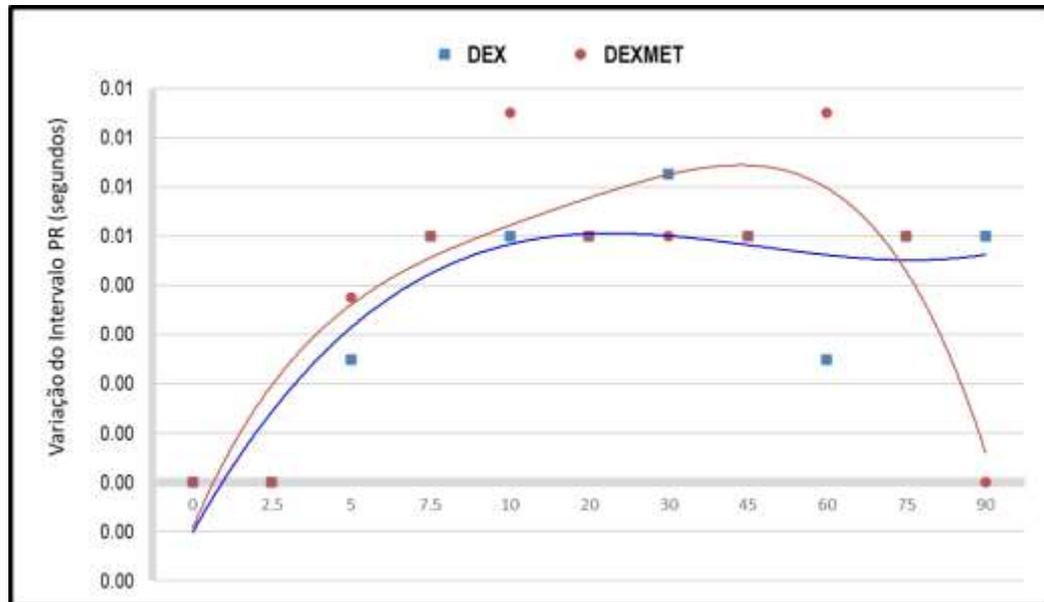
Figura 11. Coeficientes de variação do Intervalo PR (segundos) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Figura 12. Curva da variação do Intervalo PR (segundos), no decorrer do tempo (0 a

90 minutos), em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

A Tabela 4 mostra que não houve diferença de efeito entre os dois tratamentos. O gráfico do coeficiente de variação mostra que, no decorrer do experimento, os animais dos dois grupos apresentaram variabilidade igual ou menor que 5% no Intervalo PR. Em resumo, esses anestésicos não têm efeito sobre o Intervalo PR.

Tabela 5. Variável Pressão Arterial Sistólica (mmHg) avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021

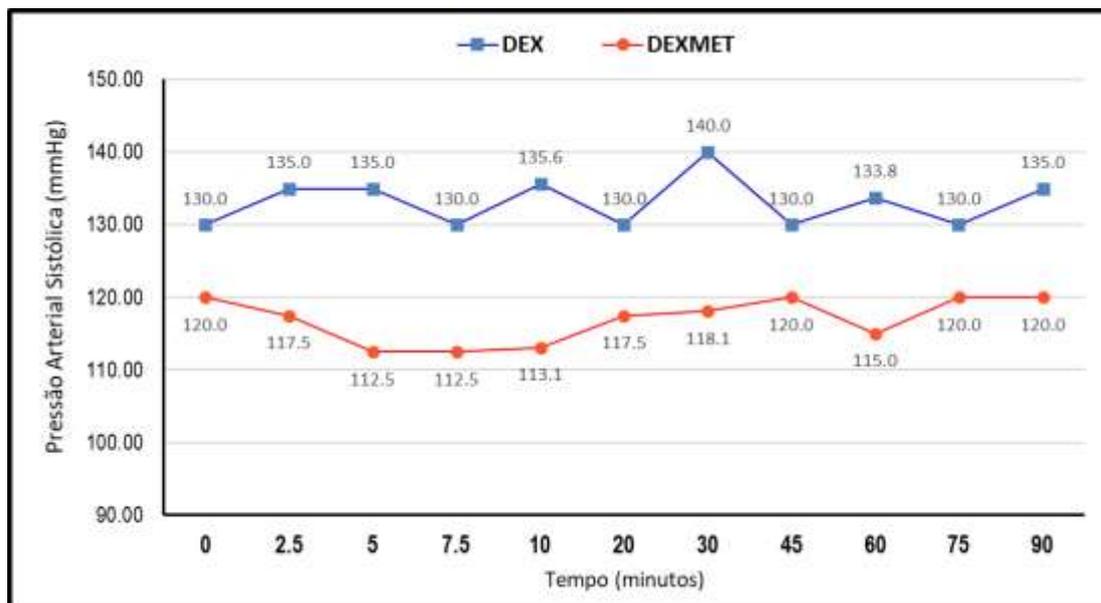
PAS	Duração do experimento (tempo, em minutos)										
	Basal	2.5'	5'	7.5'	10'	20'	30'	45'	60'	75'	90'
DEX											
Média	130.0	132.9	135.3	136.7	137.4	137.9	137.8	136.7	135.8	136.7	138.3
DP	19.0	20.9	16.6	25.3	19.5	33.3	27.7	30.8	15.8	18.7	17.2
Mediana	130.0	135.0	135.0	130.0	135.6	130.0	140.0	130.0	133.8	130.0	135.0
Diferença	0.0	+5.0	+5.0	0.0	+5.6	0.0	+10.0	0.0	+3.8	0.0	+5.0
Dif (%)	0.0	3.7	3.7	0.0	4.1	0.0	7.1	0.0	2.8	0.0	3.7
CV (%)	14.6	15.8	12.3	18.5	14.2	24.1	20.1	22.6	11.6	13.7	12.5

DEXMET											
Média	120.8	115.4	111.4	110.0	111.5	115.8	119.4	118.3	116.1	116.3	117.5
Mediana	120.0	117.5	112.5	112.5	113.1	117.5	118.1	120.0	115.0	120.0	120.0
Diferença	0.0	-2.5	-7.5	-7.5	-6.9	-2.5	-1.9	0.0	-5.0	0.0	0.0
Dif (%)	0.0	-2.1	-6.7	-6.7	-6.1	-2.1	-1.6	0.0	-4.3	0.0	0.0
CV (%)	4.8	9.7	8.9	11.3	8.7	10.9	6.8	7.1	4.6	5.2	5.9
p-valor	0.6310	0.0377	0.0004	0.0027	0.0004	0.0267	0.0047	0.0377	0.0008	0.0017	0.0131
		2.5'	5'	7.5'	10'	20'	30'	45'	60'	75'	90'

Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

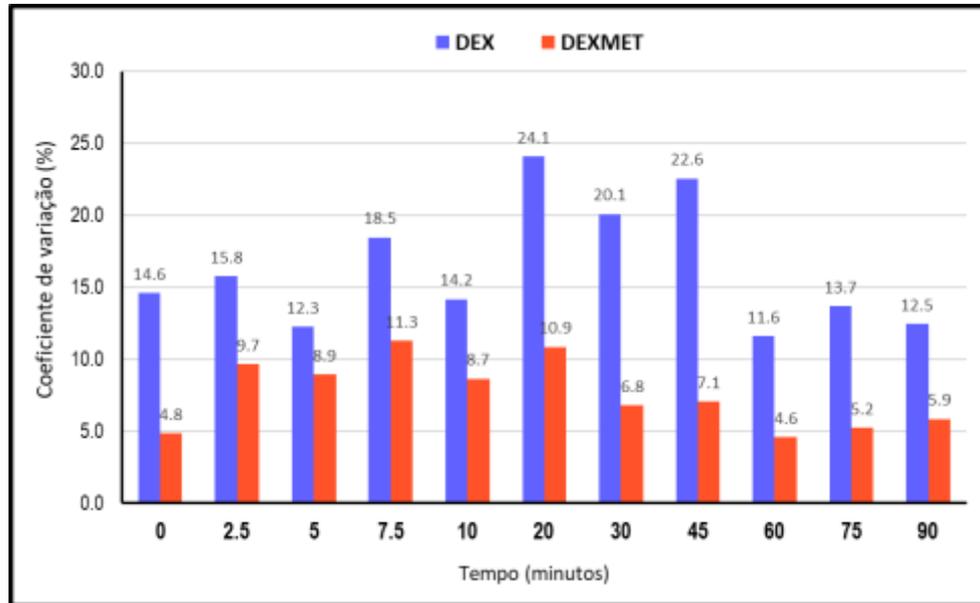
*p-valor: Teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney, conforme a distribuição amostral. PAS: Pressão Arterial Sistólica (mmHg)
Diferença: Variação da FC em relação ao Basal
Dif(%): Percentual de Variação da FC em relação ao Basal.

Figura 13. Mediana da Pressão Arterial Sistólica (mmHg) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



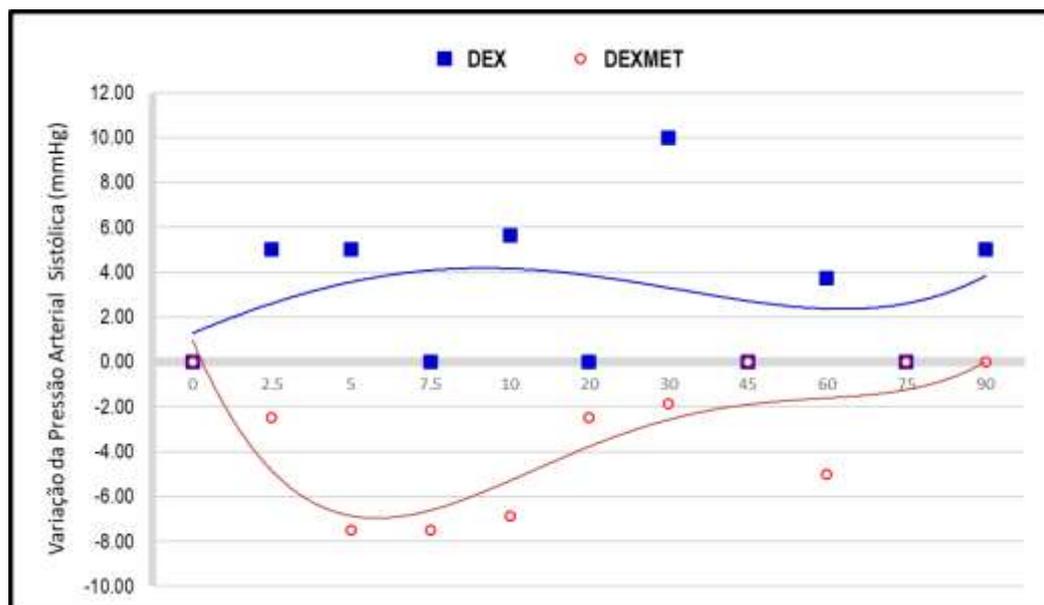
Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Figura 14. Coeficientes da Pressão Arterial Sistólica (mmHg) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Figura 15. Curva da variação da Pressão Arterial Sistólica (mmHg), no decorrer do tempo (0 a 90 minutos), em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

A Tabela 5 mostra que no intervalo entre 2.5' (p-valor = 0.0377*) e 30' (p-valor = 0.0131*) houve de efeito entre os dois tratamentos (ver gráfico da curva de variação figura 15). Em resumo, a DEX eleva a pressão arterial sistólica e o DEXMET reduziu a pressão sistólica. O gráfico do coeficiente de variação mostra que, no decorrer do experimento, os animais do grupo DEX apresentaram maior variabilidade do efeito anestésico.

Tabela 6. Variável Distância queixo-solo (cm) avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021

DQS	Duração do experimento (tempo, em minutos)										
	Basal	2.5'	5'	7.5'	10'	20'	30'	45'	60'	75'	90'
DEX											
Média	118.8	109.2	101.2	96.8	95.0	95.3	97.6	101.7	106.0	109.2	111.7
DP	14.6	17.8	13.8	17.8	14.6	17.0	10.5	13.7	8.9	13.0	14.6
Mediana	124.0	104.0	100.6	98.0	99.0	95.0	98.6	101.0	103.4	102.0	110.0
Diferença	0.0	-20.0	-23.4	-26.0	-25.0	-29.0	-25.4	-23.0	-20.6	-22.0	-14.0
Dif (%)	0.0	-19.2	-23.2	-26.5	-25.3	-30.5	-25.7	-22.8	-20.0	-21.6	-12.7
CV (%)	12.3	16.3	13.7	18.4	15.4	17.8	10.8	13.5	8.4	11.9	13.0
DEXMET											
Média	113.5	95.1	81.9	79.3	80.5	79.3	80.9	91.1	102.6	108.5	111.5
DP	18.3	27.0	19.0	19.2	12.9	25.3	23.5	28.9	15.0	16.1	15.9
Mediana	119.5	97.5	82.1	79.0	78.3	78.0	82.5	98.0	104.4	114.5	118.5
Diferença	0.0	-22.0	-37.4	-40.5	-41.3	-41.5	-37.0	-21.5	-15.1	-5.0	-1.0
Dif (%)	0.0	-22.6	-45.5	-51.3	-52.7	-53.2	-44.8	-21.9	-14.5	-4.4	-0.8
CV (%)	16.1	28.4	23.2	24.2	16.0	31.9	29.0	31.8	14.6	14.8	14.3
p-valor	0.4233	0.1572	0.0094	0.0461	0.0153	0.0402	0.0327	0.4844	0.8399	0.9081	0.7488
			5'	7.5'	10'	20'	30'				

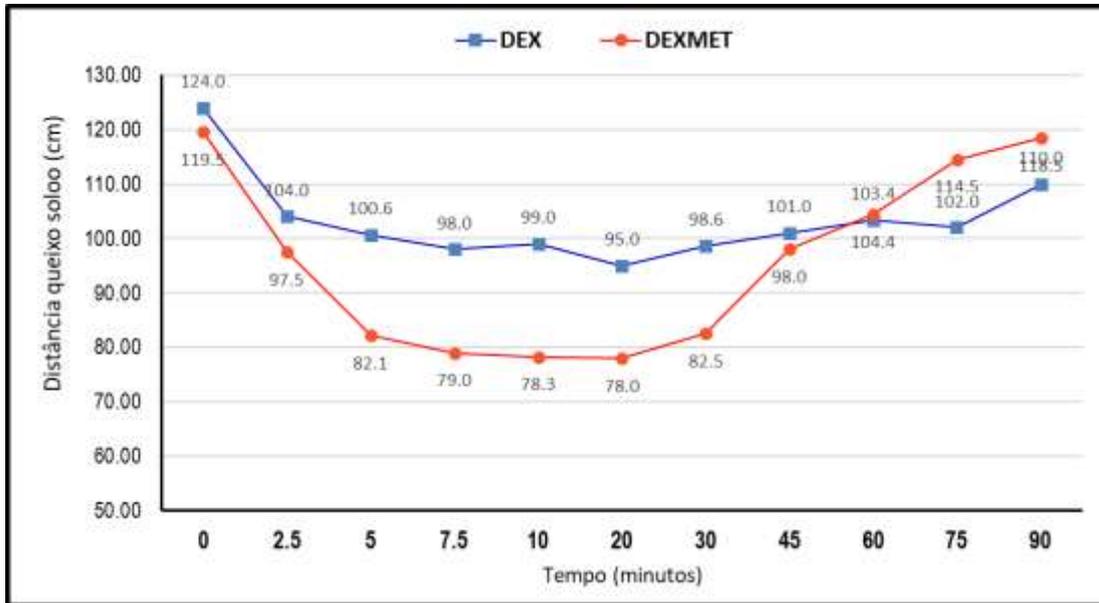
Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

*p-valor: Teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney, conforme a distribuição amostral. DQS: Distância queixo solo (cm)

Diferença: Variação da FC em relação ao Basal

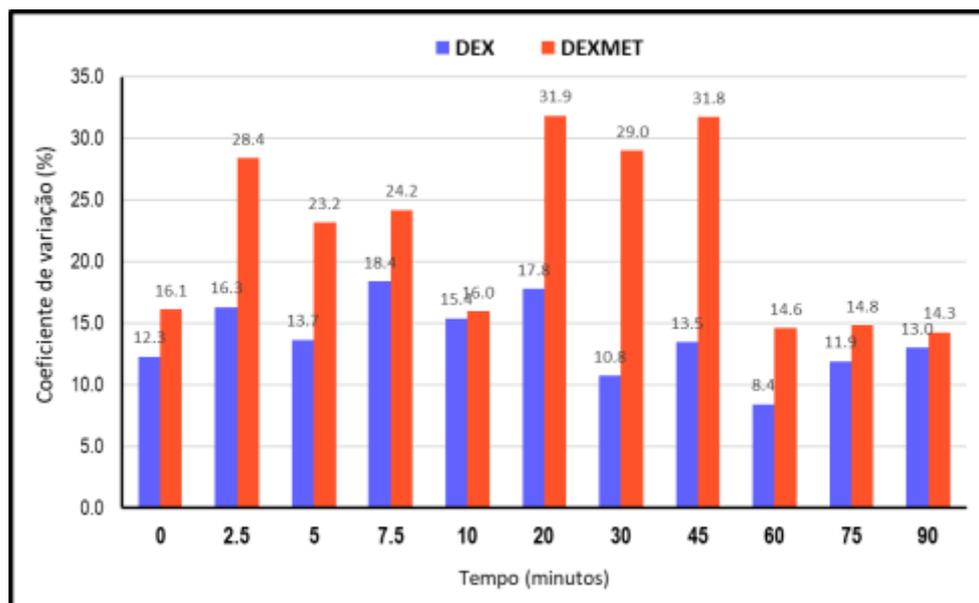
Dif(%): Percentual de Variação da FC em relação ao Basal.

Figura 16. Mediana da Distância queixo solo (cm) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

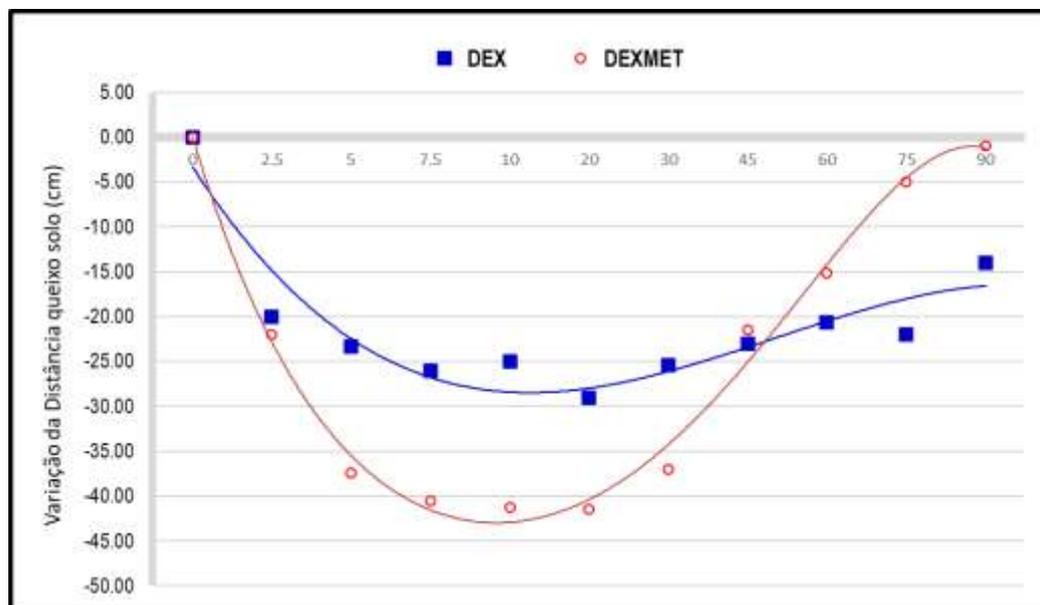
Figura 17. Coeficientes da Distância queixo solo (cm) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Figura 18. Curva da variação da Distância queixo solo (cm), no decorrer do tempo (0

a 90 minutos), em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

A Tabela 6 mostra que, no intervalo entre 5' (p-valor = 0.0094*) e 30' (p-valor = 0.0327*), houve diferença de efeito entre os dois tratamentos (ver gráfico da curva de variação). O gráfico do coeficiente de variação mostra que, no decorrer do experimento, os animais do grupo DEXMET apresentaram maior variabilidade do efeito anestésico.

Tabela 7. Variável Glicemia (mg/dL) avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021

GLICEMIA	Duração do experimento (tempo, em minutos)										
	Basal	2.5'	5'	7.5'	10'	20'	30'	45'	60'	75'	90'
DEX											
Média	78.3	79.9	81.5	83.1	84.2	84.4	83.8	82.3	81.1	81.6	82.8
DP	14.9	14.4	11.6	12.0	7.7	10.3	8.7	14.2	12.4	12.3	6.2
Mediana	77.5	77.0	79.8	80.5	85.6	84.5	82.9	77.5	80.3	79.5	84.0
Diferença	0.0	-0.5	2.3	3.0	8.1	7.0	5.4	0.0	2.8	2.0	6.5
Dif (%)	0.0	-0.6	2.8	3.7	9.5	8.3	6.5	0.0	3.4	2.5	7.7
CV (%)	19.0	18.0	14.3	14.5	9.2	12.2	10.4	17.3	15.3	15.0	7.5

DEXMET

Média	93.8	94.4	95.7	98.5	101.6	103.8	104.2	101.6	97.3	92.8	88.0
DP	14.8	15.2	12.6	15.8	11.8	15.7	12.4	16.8	12.1	14.0	9.9
Mediana	90.5	93.0	94.8	96.0	104.3	106.5	102.0	102.0	100.0	93.5	88.0
Diferença	0.0	2.5	4.3	5.5	13.8	16.0	11.5	11.5	9.5	3.0	-2.5
Dif (%)	0.0	2.7	4.5	5.7	13.2	15.0	11.3	11.3	9.5	3.2	-2.8
CV (%)	15.8	16.1	13.1	16.1	11.6	15.1	11.9	16.6	12.4	15.1	11.3
p-valor	0.1002	0.0253	0.0086	0.0134	0.0004	0.0017	0.0007	0.0061	0.0037	0.0498	0.3055
		2.5'	5'	7.5'	10'	20'	30'	45'	60'	75'	

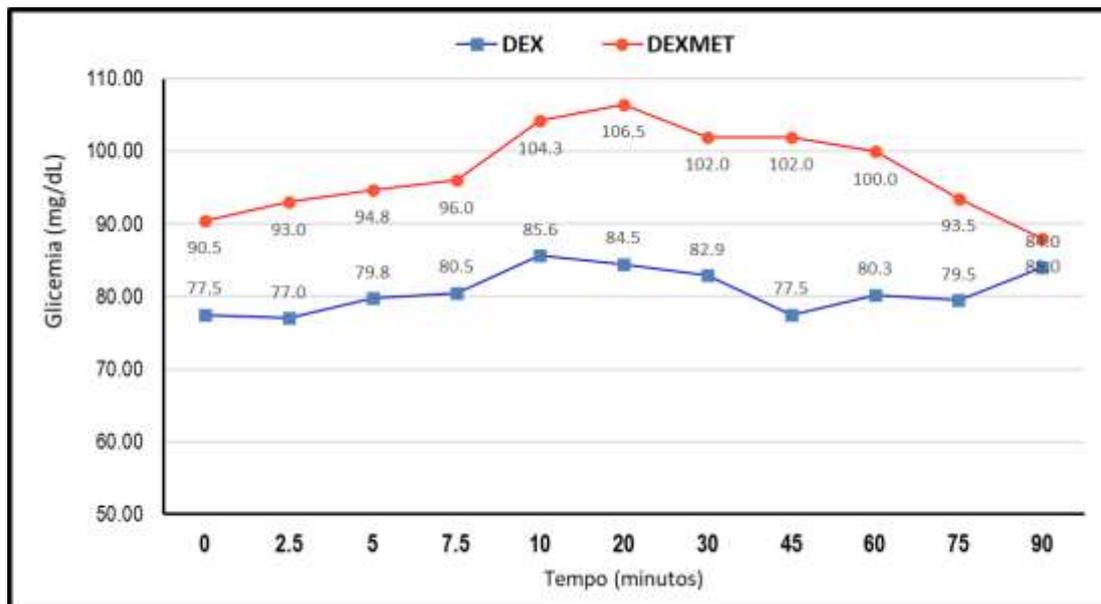
Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

*p-valor: Teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney, conforme a distribuição amostral. DQS: Distância queixo-solo (cm)

Diferença: Variação da FC em relação ao Basal

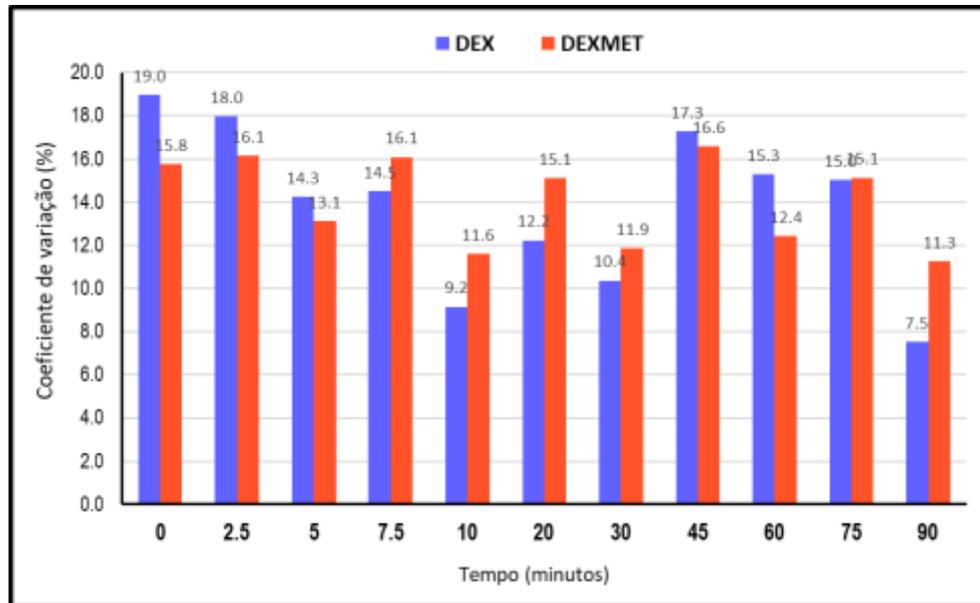
Dif(%): Percentual de Variação da FC em relação ao Basal.

Figura 19. Mediana da Glicemia (mg/dL) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



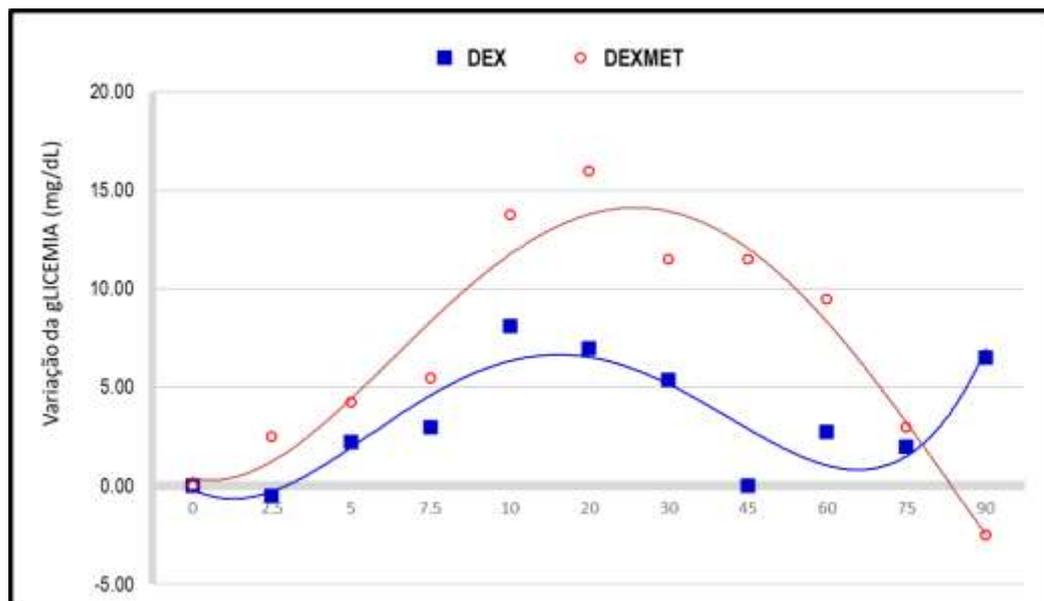
Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Figura 20. Coeficientes da Glicemia (mg/dL) em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Figura 21. Curva da variação da Glicemia (mg/dL), no decorrer do tempo (0 a 90 minutos), em dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

No intervalo entre 5' (p-valor = 0.0253*) e 75' (p-valor =0.0498*), houve

de efeito entre os dois tratamentos (ver gráfico da curva de variação). O gráfico do coeficiente de variação mostra que, no decorrer do experimento, os animais dos dois grupos apresentaram igual variabilidade do efeito anestésico para glicemia (tabela 7).

Tabela 8. LC: Variável Relaxamento Muscular Língua/Movimento Cabeça avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021

RML/MC	Duração do experimento (tempo, em minutos)					
	Basal	5 min	10 min	30 min	60 min	90 min
DEX						
a1	1	1	1	1	1	1
a2	1	1	1	1	1	1
a3	1	1	1	1	1	1
a4	1	1	1	1	1	1
a5	1	1	1	1	1	1
a6	1	1	1	1	1	1
Mediana	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
MEXMET						
b1	1	1	1	1	1	1
b2	1	1	1	1	1	1
b3	1	1	1	1	1	1
b4	1	1	1	1	1	1
b5	1	1	1	1	1	1
b6	1	1	1	1	1	1
Mediana	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
p-valor	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000

Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

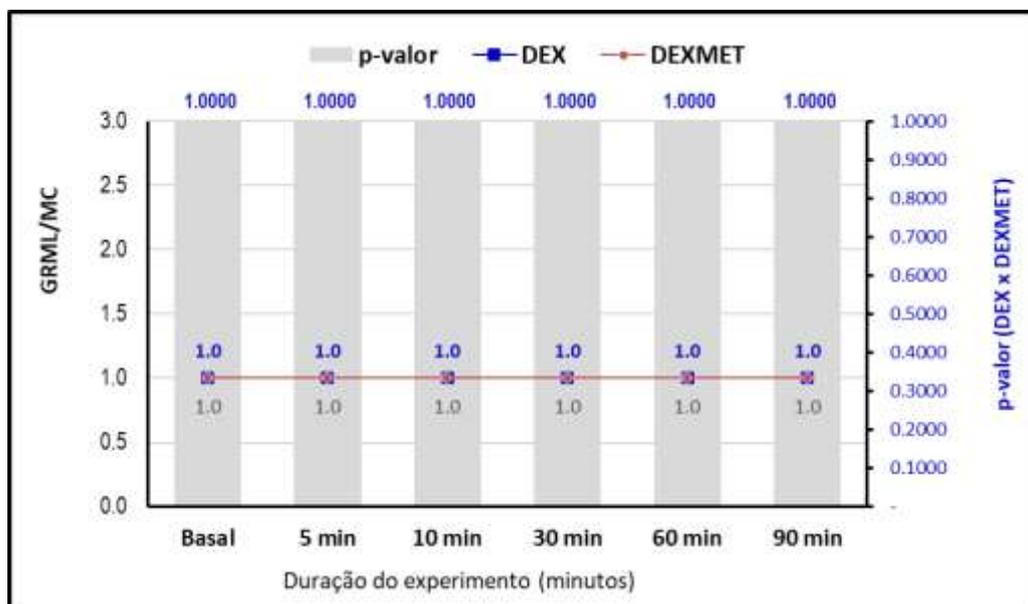
*p-valor: Teste U de Mann-

Whitney.a1...a6: animais do grupo

DEX b1...b6: animais do grupo

DEXMET

Figura 22. LC: Grau de Relaxamento Muscular da Língua/Movimento Cabeça e o p-valor da comparação DEX x DEXMET, conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Tabela 9. GA: Variável Grau de ataxia avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021

G. ATAXIA	Duração do experimento (tempo, em minutos)					
	Basal	5 min	10 min	30 min	60 min	90 min
DEX						
a1	1	1	1	1	1	1
a2	1	2	2	1	1	1
a3	1	1	1	1	1	1
a4	1	1	1	1	1	1
a5	1	1	1	1	1	1
a6	1	1	1	1	1	1
Mediana	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
DEXMET						
b1	1	1	1	1	1	1
b2	1	2	2	1	1	1
b3	1	1	1	1	1	1
b4	1	1	1	1	1	1
b5	1	1	1	1	1	1
b6	1	1	1	1	1	1
Mediana	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

p-valor 1.0000 0.6310 1.0000 0.6310 1.0000 1.0000

Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

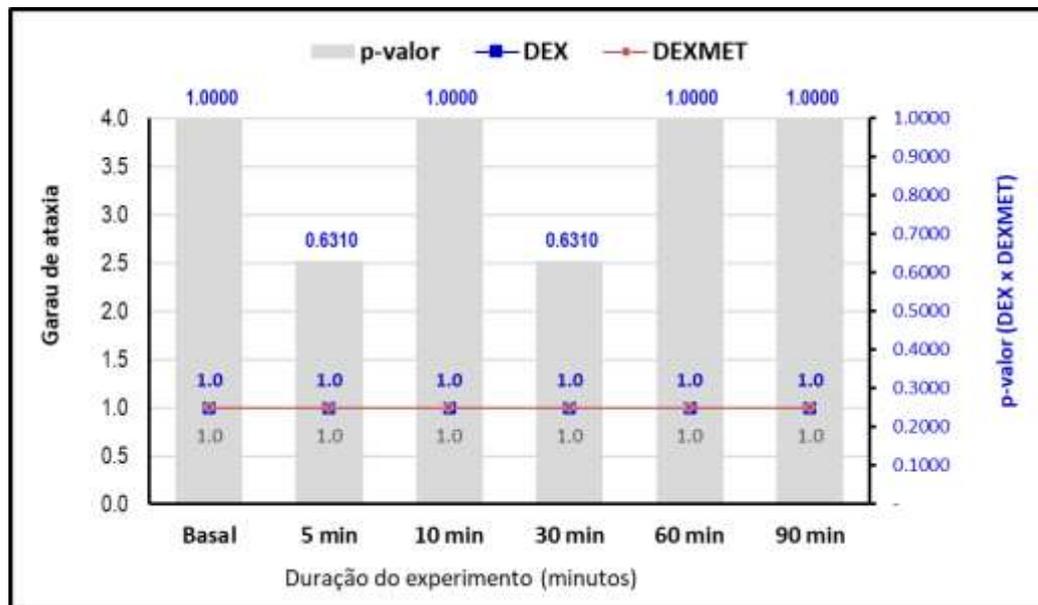
*p-valor: Teste U de Mann-

Whitney.a1...a6: animais do grupo

DEX b1...b6: animais do grupo

DEXMET

Figura 23. GA: Grau de ataxia e o p-valor da comparação DEX x DEXMET, conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina- ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Tabela 10. EA: Variável Estímulo Auricular avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021

E AURICULAR	Duração do experimento (tempo, em minutos)					
	Basal	5 min	10 min	30 min	60 min	90 min
DEX						
a1	1	1	1	1	1	1
a2	1	1	1	1	1	1
a3	1	1	2	2	1	1
a4	1	2	2	1	1	1
a5	1	1	1	1	1	1
a6	1	1	2	1	1	1
Mediana	1.0	1.0	1.5	1.0	1.0	1.0
MEXMET						
b1	1	2	2	1	1	1

b2	1	1	1	1	1	1
b3	1	1	1	1	1	1
b4	1	2	2	1	1	1
b5	1	1	1	1	1	1
b6	1	1	1	1	1	1
Mediana	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
p-valor	1.0000	0.6310	0.6310	0.6310	1.0000	1.0000

Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

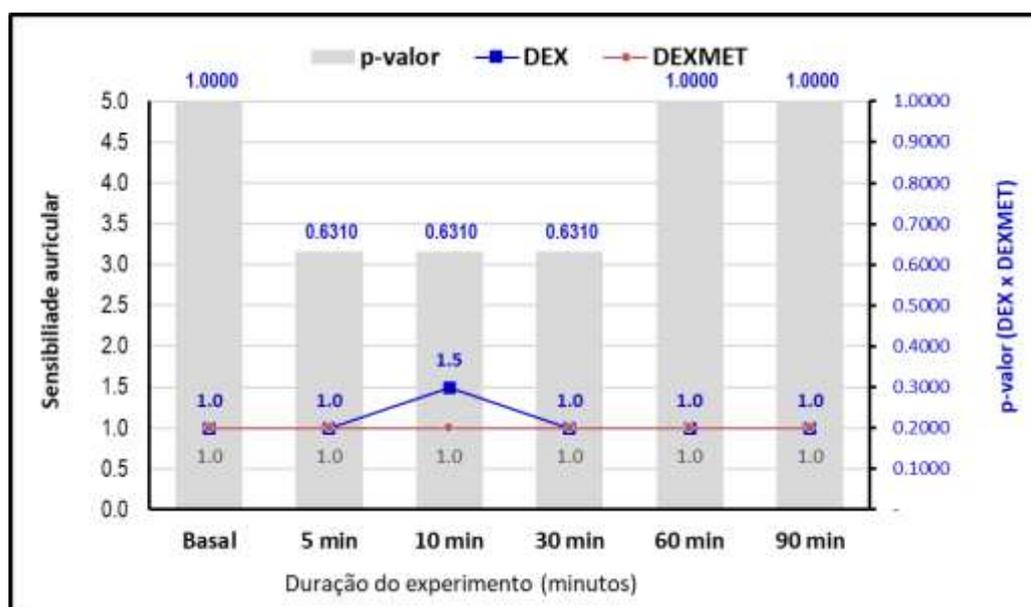
*p-valor: Teste U de Mann-

Whitney.a1...a6: animais do grupo

DEX b1...b6: animais do grupo

DEXMET

Figura 24. EA: Estímulo Auricular e o p-valor da comparação DEX x DEXMET, conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina- ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

A variável Ausculta dos Quadrantes mostra que, no intervalo entre 10' (p-valor = 0.0353*) e 30' (p-valor = 0.0490*), houve AQ).

Tabela 11. AQ: Variável Ausculta dos Quadrantes avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021

A. QUADRANTES	Duração do experimento (tempo, em minutos)					
	Basal	5 min	10 min	30 min	60 min	90 min
DEX (n=6)						
a1	16	16	16	12	16	16
a2	16	16	12	16	16	16
a3	16	16	16	16	16	16
a4	16	12	12	16	16	16
a5	16	16	12	12	16	16
a6	16	16	12	12	16	16
Q Total	96	92	80	84	96	96
Q%	100.0	95.8	83.3	87.5	100.0	100.0
MEXMET (n=6)						
b1	12	8	4	4	8	8
b2	12	4	4	4	16	16
b3	16	16	8	12	16	16
b4	16	16	8	12	16	16
b5	16	16	12	12	16	16
b6	16	16	12	12	16	16
Q Total	88	76	48	56	88	88
Q%	91.7	79.2	50.0	58.3	91.7	91.7
p-valor	0.4894	0.1882	0.0353	0.0490	0.4898	0.4898

Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

*p-valor: Teste Exato de Fisher.

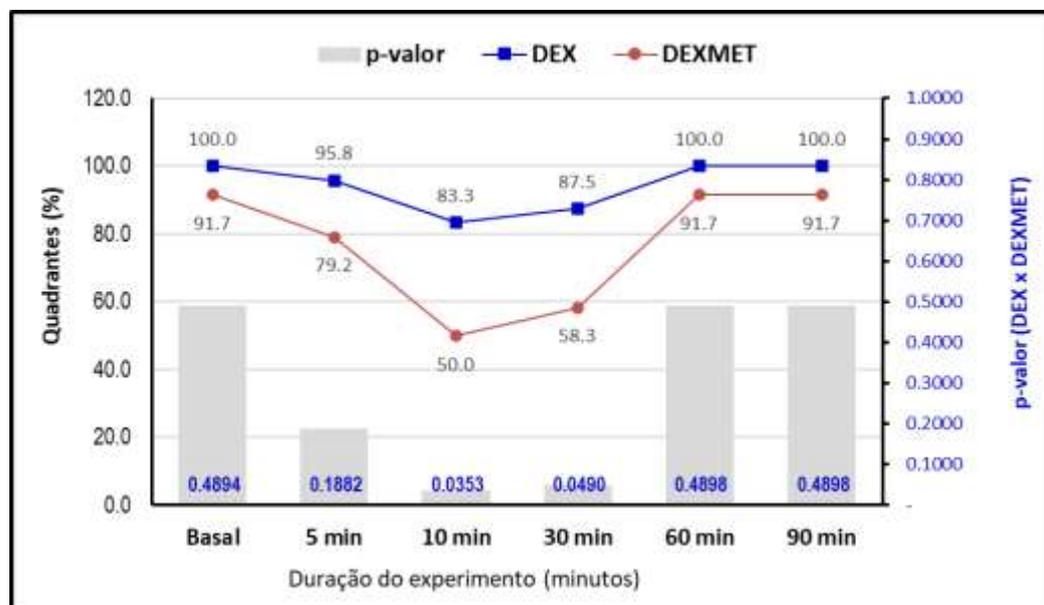
Q Total: Total de Quadrantes

a1...a6: animais do grupo DEX

Q%: Percentual de quadrantesb1...

b6: animais do grupo DEXMET

Figura 25. AQ: Ausculta dos Quadrantes, e o p-valor da comparação DEX, DEXMET, conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina- ES, ano 2021



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Tabela 12. BAV: Variável Bloqueio atrioventricular avaliada conforme o efeito de dois tratamentos: Dexmedetomidina isolada (DEX, n=6) e Dexmedetomidina associada a Metadona (DEXMETA, n=6) em equinos, em experimento com duração de 90 minutos. Colatina-ES, ano 2021

BAV	Duração do experimento (tempo, em minutos)					
	Basal	5 min	10 min	30 min	60 min	90 min
DEX (n=6)						
a1	0	0	0	1	1	0
a2	0	0	0	0	1	1
a3	0	0	1	2	1	0
a4	0	0	0	1	1	0
a5	0	0	1	0	0	0
a6	0	0	1	1	0	0
N Bloqueios	0	0	3	5	4	1
%	0,0	0,0	50,0	83,3	66,7	16,7
DEXMETA (n=6)						
b1	0	0	1	0	1	0
b2	0	1	1	0	0	0
b3	0	1	1	0	1	0

b4	0	0	0	1	0	0
b5	0	1	1	1	0	0
b6	0	0	0	1	0	0
N Bloqueios	0	3	4	3	2	0
%	0.0	50.0	66.7	50.0	33.3	0.0
p-valor	1.0000	0.1818	0.9899	0.5454	0.5671	1.0000

Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

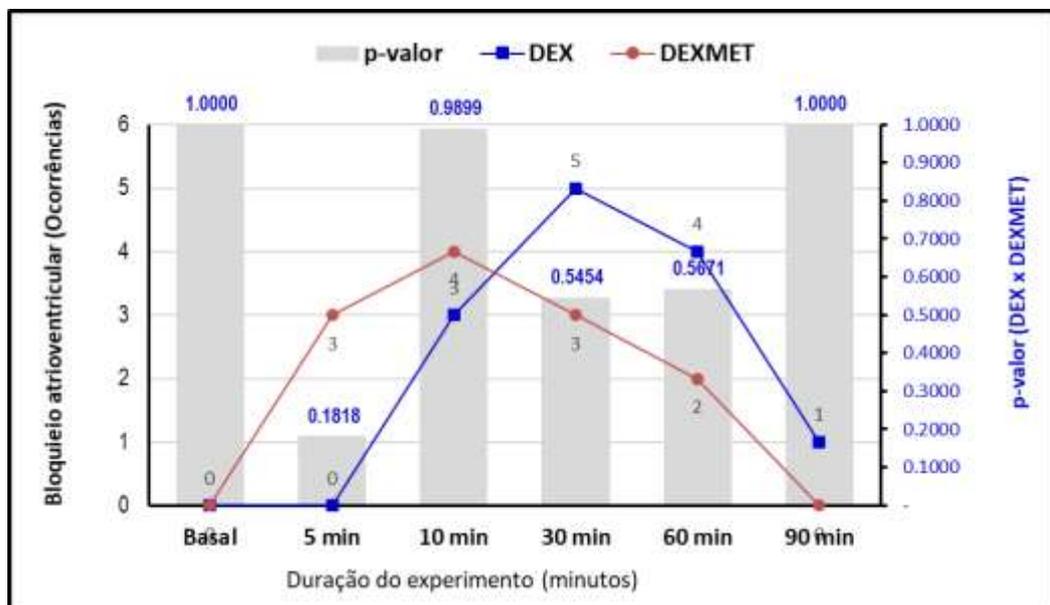
*p-valor: Teste Exato de Fisher.

a1...a6: animais do grupo DEX

b1...b6: animais do grupo

DEXMET

Figura 26. BVA Bloqueio atrioventricular, e o p-valor da comparação DEX x DEXMET, conforme o



Fonte: BioEstat versão 5.3 e STATA release

Para as variáveis não paramétricas [relaxamento muscular da língua e estímulo auricular com movimento de cabeça, grau de ataxia e ventricular 2º grau (BAV 2º)], não foram observadas diferenças estatísticas significativas em todos os momentos experimentais em relação ao momento basal.

6. DISCUSSÃO

O experimento foi realizado no período da manhã, em local calmo e, no dia do experimento, foi realizada ambientação dos pacientes, que não realizaram treinamento, a fim de minimizar as chances de apresentarem alteração dos exames por estes fatores (SOARES, 2004; WILSON et al., 2004).

As doses dos fármacos usados e o tempo de coleta das amostras foram definidos por meio dos estudos da farmacocinética da dexmedetomidina, que comprovam que ela produz sedação e analgesia de curta duração, devido a sua rápida eliminação, ocasionando diminuição da sua concentração plasmática (KULLMANN et al., 2014; REZENDE et al., 2014; GRIMSRUD et al., 2014).

No atual estudo, foi definida a utilização dos mesmos grupos de animais para todos os tratamentos, visando reduzir a influência do temperamento e inconstância individual nas respostas comportamentais e fisiológicas avaliadas. O estudo foi considerado "cego", avaliado por um único pesquisador que desconhecia os tratamentos, evitando resultados tendenciosos e a variabilidade entre observadores. Os sistemas de escores empregados já foram descritos previamente na literatura (ROSCOE, 2007; BRYANT, et al., 1991).

Os agonistas de receptores adrenérgicos α -2 são amplamente estudados em equinos. Esses estudos têm citado resultados sedativos e analgésicos satisfatórios quando estes fármacos são associados aos opioides (ROSCOE, 2007; LOVE, et al., 2011). É comum, na prática de alguns profissionais, o uso de doses excessivas de α -2, no intuito de aumentar a intensidade e a duração dos seus efeitos analgésicos e sedativos, sem levar em consideração os possíveis efeitos cardiorrespiratórios e gastrointestinais dessa conduta, o que pode ser potencialmente deletério, especialmente em animais prejudicadas. A sedação e a analgesia sofrem influências das doses e vias de administração dos fármacos, bem como do temperamento e das particularidades do indivíduo (MAMA, et al., 2009; LOVE, et al., 2011). Os α -2 agonistas são descritos por um efeito "teto" em relação à sedação, pois o aumento da dose prolonga a sedação, mas não aumenta a sua intensidade (VALVERDE, 2010). A titulação dos fármacos permite o ajuste das doses a fim de controlar a concentração plasmática no local de efeito, obtendo, assim, o efeito desejado de acordo com as necessidades, temperamento e particularidades de cada indivíduo.

Apesar da dexmedetomidina ser ainda um medicamento de alto custo, quando associada à metadona, foi observado que são suficientes para contenção química, diagnósticos e pequenos procedimentos cirúrgicos. No presente estudo, também foi observado que os protocolos utilizados, com doses reduzidas de alfa-2-agonistas, não necessitaram de reaplicações. Esses achados sugerem otimização do custo do procedimento.

Corroborando com o presente estudo, resultados obtidos por El-Kammare Gad (2014) descreveram redução na FC durante 120 minutos após administração intravenosa em jumentos tratados com associações de detomidina 0,04mg/kg associado ao butorfanol 0,05mg/kg ou romifidina 0,08mg/kg, sem bradicardia grave. Entretanto, Yamada (2017), utilizando 5µg/kg dexmedetomidina e dexmedetomidina associada a meperidina 4mg/kg em jumentos, não observou bradicardia em nenhum dos tempos com sedação leve a moderada. Os alfa-2 agonistas apresentam redução semelhante da FC, na maioria das vezes, e essa redução ocorre de forma dose dependente. Foi observado, em um estudo anterior, redução da FC após a administração de xilazina na dose de 1mg/kg, causando menor redução, quando comparado com as doses de 3, 5, 7,5 e 10 µg/kg de medetomidina e 10, 20 e 40 µg/kg de detomidina administradas pela mesma via (ENGLAND e CLARKE, 1991; YAMASHITA, et al.; 2000).

A bradicardia é atribuída a atuação nos adrenoreceptores alfa-2 pré-sinápticos, diminuindo a liberação da noradrenalina, levando a hipotensão e redução da frequência cardíaca devido à inibição do tônus simpático, e aumentada atividade do sistema nervoso parassimpático (HAYASHY & MAZE, 1993; BAGATINI et al., 2003; BRAGA, 2014). Valadão et al. (2010) relataram que redução da FC ocorre como resposta dos barorreceptores à hipertensão inicial vasoconstrição periférica e, na maior parte das vezes, essa redução acontece de forma dependente da dose. Em contrapartida, a associação com opioides agonistas de receptor μ é responsável pela depressão cardiovascular e redução da frequência cardíaca (GORMAN, et al., 1997; DICKERSON, 2001; RIBEIRO, SCHMIDT, SCHMIDT, 2002). No atual trabalho, foi constatado, entre os intervalos 2,5 e 30 minutos, diferenças significativas entre os dois tratamentos quanto à influência da FC. Apesar da redução inicial da FC, os valores médios não caracterizaram com ocorrência de bradicardia grave, também não se verificou valores médios abaixo de 25 bpm em nenhum dos grupos, que essa

diferença não mostrou importância clínica.

A FR apresentou diferenças significativas entre os protocolos. Neste estudo, houve efeito de tempo com menores valores entre 5 e 10 minutos. Contudo, essa diferença não foi clinicamente significativa. Os α -2 agonistas causam depressão respiratória em equinos (YAMASHITA, et al., 2000) devido à depressão do centro respiratório (CLARKE et al., 1998). Wagner e colaboradores (1991) relataram que a detomidina exerce poucos efeitos no sistema respiratório de cavalos adultos, quando empregada nas doses entre 10 e 20 μ /kg. Reitemeyer, Klein e Deegen (1986) e Bettschart-Wolfensberger et al., (2005) descrevem depressão respiratória por xilazina e dexmedetomidina em cavalos e pôneis, respectivamente, por estimulação de adrenoreceptores alfa-2, enquanto McDonnell e Kerr (2007) descrevem a mesma alteração pela administração de opioides agonistas μ (meperidina, morfina e oximorfona) em doses mais elevadas por associação de dexmedetomidina-meperidina, reduzindo rapidamente a FR com duração de 60 minutos.

As aferições de temperatura oscilaram discretamente em ambos os grupos avaliados, mas sem diferenças clínicas. Estudos apontam que pode ocorrer tanto aumento quanto diminuição da TR em equinos tratados com α -2 agonistas (Yamashita, et al., 2000). A DEX possui capacidade de reduzir as respostas de vasoconstrição e tremores à redução da TR, podendo ocorrer hipotermia em ambiente com baixas temperaturas (TALKE et al., 1997). Entretanto, existem relatos da ocorrência de hipertermia tardia com a utilização de alfa-2 agonistas (Kamerling, 1988), fato esse não observado no presente estudo.

Segundo Buhl *et al.* (2007), a dose de 10 μ /kg de detomidina é capaz de causar efeito significativo na função cardíaca com a manifestação de regurgitações valvares, não podendo ser avaliado, neste estudo, pela ausência do acompanhamento do ecocardiograma. A ocorrência de bloqueios sinoatriais ou atrioventriculares no equino pode não ter significado clínico, sendo ocorrência normal em equinos no repouso. England *et al.* (1991) relataram nos seus experimentos que a ocorrência de bloqueios atrioventriculares de 1º e 2º grau aconteceu no momento em que o animal apresentou bradicardia excessiva.

Estudos utilizando alfa-2 agonistas corroboram com os resultados encontrados. Valverde, (2010) relatou que ambos os efeitos sedativos e fisiológicos foram relacionados com as concentrações plasmáticas, quando o uso de doses altas,

acima de 40µ/kg, resulta em aumento prolongado da resistência vascular, desencadeando hipotensão, apesar do aumento da resistência. Diferente do efeito hipertensivo, que não é uma constante em todos os estudos com agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos em equinos, a fase de redução da PA é observada invariavelmente, não dependente da dose e do fármaco utilizado (MORTON, *et al.*, 2011; FANTONI *et al.*, 1999).

Neste momento, observa-se redução da FC, débito cardíaco (DC) e da pressão arterial (Murrell; Hellebrekers, 2005). No presente estudo, observou-se diferença estatística entre os protocolos, sugerindo uma tendência de maior PAS no grupo DEX, entre os tempos 2,5 e 30 minutos. A tendência de doenças cardiovasculares em equinos, causadas pelo aumento de expectativa de vida, uso indiscriminado de anabolizantes em atletas, estresse, miocardites e endocardites de causas variadas, faz com o que se torne ainda mais importante a preservação dos níveis mais fisiológicos possíveis da PA, uma vez que ela é relevante em pacientes cardiopatas (MIRIAN. *et al.*, 2011; ORERO, 2018; 2020).

A sedação dos agonistas α-2 adrenérgicos ocorre pela interação com os receptores pré-sinápticos, que inibem a liberação de noradrenalina da fenda sináptica e modulam a atividade do sistema nervoso autônomo simpático. O principal local de ação é o *Locus coeruleus*, importante modulador do estado de sono/vigília (MURRELL, HELLEBREKERS, 2005; ELFENBEIN, *et al.*, 2009). No presente estudo,

o grupo DEX/MET induziu redução significativa da altura do queixo ao solo (cm) quando comparado ao grupo DEX, aos 30 minutos. O abaixamento da cabeça coincidiu com o pico dos efeitos sedativos, após 5 minutos, quando os animais apresentaram relativa indiferença ao meio ambiente. Ringer e colaboradores (2012) mencionam que, para a sedação ser considerada eficiente, deverá ser observada redução da altura da cabeça em torno de 50% do valor aferido no momento basal. De acordo com esse critério, não houve sedação efetiva, porém foi observado comportamentos totalmente condizente com a sedação desejada que associando detomidina 10µk/kg a metadona 0,2mg/kg intravenosa, verificou sinergismo entre os fármacos, apresentando sedação sem alterações que ocasionassem impacto negativo na sua utilização.

O objetivo foi justamente levar os animais a uma sedação leve a moderada, para procedimentos simples, para diagnóstico, exames ou pequenas cirurgias, onde

podemos lançar mão dos bloqueios.

Foram observadas diferenças na aferição da glicemia periférica entre os tratamentos DEX e DEXMET nos tempos 5 e 75 minutos, porém essa diferença não foi biologicamente significativa. Elkammar e Gad (2014) observaram alterações significativas no nível de glicose, em relação ao basal, utilizando detomidina e butorfanol ou romifidina, principalmente em jumentos, onde houve um aumento significativo de 256 e 197 no tempo 75 e 120 min, respectivamente. Essa alteração ocorre pela ação dos fármacos agonistas alfa-2 nos adrenoreceptores presentes no pâncreas, inibindo a secreção de insulina pelas células pancreáticas, levando a uma hipoinsulinemia e hiperglicemia transitória (KULLMANN et al., 2014).

Para as variáveis não paramétricas, RML/MC, ataxia e EA/MC, não foram observadas diferenças estatísticas em nenhum momento dos tratamentos. Portanto, esses tratamentos não são indicados para avaliação e procedimentos odontológicos, os quais precisam de sedação mais prolongada e profunda. Com relação ao tônus muscular da língua, esse achado deve-se ao miorelaxamento de ação central pelo uso dos alfa-2 agonistas (LAMONT & MATHEWS, 2007). O tempo médio foi de 5 minutos após a administração dos fármacos, quando os animais apresentaram grau de ptose labial, relaxamento de língua, estímulo auricular e redução do movimento de cabeça, sendo este tempo considerado como início da sedação, mostrando que os protocolos utilizados tiveram períodos de latência relativamente curtos, podendo ser utilizados na prática (VALVERDE, 2010).

A ataxia esteve presente em ambos os protocolos, com a ocorrência de um indivíduo mais afetado em cada tratamento. A ataxia é indesejada quando em excesso. Dessa forma, foi utilizada uma dosagem relativamente baixa dos α -2 agonistas, sem significado clínico para avaliação desse estudo. A avaliação não paramétrica em equinos de relaxamento muscular da língua e estímulo auricular com movimento de cabeça e ataxia estão poucas descritas na literatura.

O monitoramento dos MI teve entre os protocolos de tratamento. O grupo DEXMET apresentou maior redução da MI entre T10 e T30 minutos, com duração de 20 minutos de hipomotilidade, e retorno aos valores basais em T60 minutos de avaliação, fato esse não observado no grupo tratado com DEX. Eifenbein et al., (2009) descreveram redução significativa, durante 50 minutos, dos movimentos gastrointestinais de equinos sedados com detomidina, IV, nas doses de 10 a 20 μ g/kg,

mas sem diferenças entre as doses. No sistema digestório, os fármacos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos induzem a analgesia por atuarem em vias centrais e periféricas do sistema nervoso entérico. A redução da motilidade é devido a ativação de fibras pré-sinápticas, estimulação vagal e redução do fluxo sanguíneo, redução do DC após a aplicação do fármaco (JONES, 1993; VALVERDE, 2010). É de conhecimento que os opioides estimulam, inicialmente, a contração da musculatura lisa do trato gastrointestinal. Essa contração ocorre de forma desordenada e não resulta na propulsão aboral da injeção (ALEXANDER 1978; SCHANG et al., 1986; FRANTZIDES et al., 1992). A atividade elétrica intestinal, através da estimulação de receptores opioides, é reduzida por meio da inibição da liberação de acetilcolina pelo plexo mioentérico (WOOD et al., 1980; SCHANG et al., 1986; FRANTZIDES et al., 1992). A ativação dos receptores pode ser responsável pela inibição da motilidade propulsiva do trato gastrointestinal e ileopós-operatório causado pelos opioides em humanos e equinos (SENIOR et al., 2004; BOSCAN et al., 2006). Embora no tratamento DEXMET tenha sido observado 20 minutos de hipomotilidade, o retorno aos padrões fisiológicos foi completo após esse período, demonstrando que essa alteração tem pouca relevância clínica em pacientes hípidos. O presente estudo não contemplou a avaliação de pacientes com síndrome do abdômen agudo.

Ressalvas desse estudo incluem o tamanho amostral relativamente pequeno. Entretanto, o cálculo amostral confirmou que o número de 12 animais seria suficiente. Importante considerar que houve variação individual é inerente ao comportamento de cada animal. Em síntese, os resultados do estudo demonstraram que a metadona potencializou e prolongou a ação do efeito sedativo do agonista α -2 adrenérgico. A associação estudada não resultou em efeitos cardiorrespiratórios que possam limitar sua utilização clínica.

7. CONCLUSÃO

- Conclui-se que a dexmedetomidina, associada à metadona, apresentou sedação leve a moderada, podendo ser utilizada em procedimentos de curta duração com tempo igual ou inferior de 30 minutos.
- Resulta em efeitos cardiorrespiratórios, eletrocardiográficos que possam impactar negativamente em animais sadios.
- Não causa maior depressão dos sons intestinais, além da induzida pelo emprego da metadona, em um curto intervalo de tempo.

Dentro das abordagens apresentadas no atual estudo, da dexmedetomidina isolada ou associada à metadona, propõe-se benefícios na anestesiologia veterinária quanto à qualidade sedativa e de recuperação, proporcionando mais segurança. No entanto, é de extrema importância a avaliação das técnicas anestésicas empregadas e as associações estabelecidas com o fármaco, de modo a garantir segurança e confiabilidade da anestesia com o seu uso na medicina veterinária.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, A. Contenção química de equinos e ruminantes. *In*: FEITOSA, F. L. F. **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. São Paulo: Editora Roca, 2004.

ALEXANDER, F. The effect of some anti-diarrhoeal drugs on intestinal transit and faecal excretion of water and electrolytes in the horse. **Equine Vet J**, [s.l.], v. 10, n. 4, p. 229-234, 1978. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/738263/>. Acessado em: 18 de agosto de 2020.

ALVES, T. C. A.; BRAZ, J. R. C.; VIANNA, P. T. G. Alfa2-agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [s.l.], v. 50, n. 5, p. 396-404, 2000. Disponível em: <https://bjan-sba.org/article/5e498c3b0aec5119028b49df/pdf/rba-50-5-396.pdf>. Acessado em: 18 de agosto de 2020.

AYRES, M. et al. **Bioestat 5.3 aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**. Belém: IDSM, 2007.

BAGATINI, A. et al. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. **Revista Brasileira de Anestesiologia** [online]., v. 52, n. 5, p. 606-617, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-70942002000500012>. Acesso em: 21 jun. 2021.

BAO, J. Y. et al. Expression of alpha-AR subtypes in T lymphocytes and role of the alpha-ARs in mediating modulation of T cell function. **Neuroimmunomodulation**, [s.l.], v. 14, n. 6, p. 344-353, 2007. doi: 10.1159/000129670.

BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. et al. Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of i. v. dexmedetomidine in ponies. **Equine Veterinary Journal**, [s.l.], v. 37, n. 1, p. 60-64, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15651736/>. Acessado em: 22 de junho de 2021.

BOSCAN, P. et al. Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. **American Journal of Veterinary Research**, [s.l.], v. 67, p. 992-997, 2006.

BRAGA, S. de M. **Avaliação cardiorrespiratória de equinos sedados com xilazina ou detomidina**. 2014. 102 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014.

BRYANT, C. E.; ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. **The Veterinary Record**, [s.l.], v. 129, n. 19, p. 421-423, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1776221/>. Acessado em: 22 de junho de 2021.

BUDAI, D.; HARASAWA, I.; HOWARD, L. Midbrain periaqueductal gray (PAG) inhibits nociceptive inputs to sacral dorsal horn nociceptive neurons through α 2-adrenergic receptors. **Journal of neurophysiology**, [s.l.], v. 80, n. 5, p. 2244-2254, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9819240/>. Acessado em: 22

de junho de 2021.

BUHL, R. et al. The effects of detomidine, romifidine or acepromazine on echocardiographic measurements and cardiac function in normal horses. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, [s.l.], v. 34, n. 1, p. 1-8, 2007. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/6564018_The_effects_of_detomidine_romifidine_or_acepromazine_on_echocardiographic_measurements_and_cardiac_function_in_normal_horses. Acessado em: 22 de junho de 2021.

CALLAHAN, R. J. et al. Functional inhibition by methadone of N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes: stereospecific and subunit effects. **Anesthesia and Analgesia**, [s.l.], v. 98, n. 3, p. 653-659, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14980914/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

CARREGARO, A. B. et al. Effect of Methadone Combined With Acepromazine or Detomidine on Sedation and Dissociative Anesthesia in Healthy Horses. **Journal of equine veterinary science**, [s.l.], v. 86, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32067671/>. Acessado em: 22 de junho de 2021.

CASSU, R. N.; ANDRADE, S. F. Analgésicos. *In*: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 3. ed. São Paulo, SP: Roca, 2008.

CASTRO, M. L. **Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da detomidina com ou sem diazepam em equinos submetidos ao procedimento odontológico**. 2019. 45 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2019.

CLARK, L. et al. The effects of morphine on the recovery of horses from alothane anaesthesia. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, [s.l.], v. 35, p. 22-29, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18111111/>. Acessado em: 22 de junho de 2021.

CLARKE, K. W.; PATON, B. S.; Combined use of detomidine with opiates in the horse. **Equine Veterinary Journal**, [s.l.], v. 20, n. 5, p. 331-334, 1988. Disponível em: <https://beva.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.2042-3306.1988.tb01540.x>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

COLIC, M. et al. Xylazine, an alpha 2-adrenergic agonist, modulates proliferation of rat thymocytes in vivo and in vitro. **Methods and findings in experimental and clinical pharmacology**, [s.l.], v. 22, n. 7, p. 557-562, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11196343/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

CORLETTO, F.; RAISIS, A. A.; BREARLEY, J. C. Comparison of morphine and butorphanol as pre-anaesthetic agents in combination with romifidine for field castration in ponies. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, [s.l.], v. 32, p. 16-22, 2005.

CUPIC, V. et al. Xylazine, an alpha 2-adrenergic agonist, induces apoptosis of rat thymocytes and a thymocyte hybridoma line in vitro. **Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 25, p. 5-10, 2003.

DICK, J. B.; SHAFER, S. L. Dexmedetomidine

pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Anaesth Pharm Review**, [s.l.], v. 1, p. 238-245, 1993.

DICKERSON, D. E. Methadone: the question and the answer for us opioid therapy and pharmaco-economic? **Supportive care in cancer**: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, [s.l.], v. 9, n. 8, p. 646-647, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11762977/>. Acessado em: 18 de agosto de 2020.

ELFENBEIN, J. R. et al. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, [s.l.], v. 36, n. 2, p. 162-172, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239655/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

EL-KAMMAR, M. H.; GAD, S. B. Evaluation of the sedative, analgesic clinicophysiological and haematological effects of intravenous detomidine, detomidine-butorphanol, romifidine and romifidine-butorphanol in standing donkeys. **Equine Veterinary Education**, v. 26, n. 4, p. 202-207, 2014. Disponível em: <https://beva.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/eve.12056>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

ENGLAND, G.; CLARKE, K.; GOOSSENS. A comparison of the sedative effects of three α_2 -adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. **Journal of veterinary Pharmacology Therapeutics**, v. 15, n. 2, p. 194-201, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1359161/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

FANTONI, D. T. et al. Avaliação comparativa entre acepromazina, detomidina e romifidina em equinos. **Ciência Rural**, [s.l.], v. 29, n. 1, p. 45-50, 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/KyrQ3FgjcBhqRBJ3Jqjnsxr/?lang=pt>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

FEITOSA, F. L. F., MARCONDES, M. MASSONE, F. Avaliação farmacológica da detomidina: um novo agente hipno-analgésico para uso em eqüinos. **Comunicações Científica da Faculdade de Medicina. Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo**, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 167-173, 1990. Disponível em: <https://biblat.unam.mx/pt/revista/comunicacoes-cientificas-da-faculdade-de-medicina-veterinaria-e-zootecnia-da-universidade-de-sao-paulo/articulo/avaliacao-farmacologica-da-detomidina-um-novo-agente-hipnoanalgésico-para-uso-em-equinos>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

FRANTZIDES, C. et al. Morphine effects on human colonic myoenteric activity in the postoperative period. **American Journal of Surgery**, [s.l.], v. 163, p. 144-149, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16369581/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

GEISER, D. R. Chemical restraint and analgesia in the horse. **The Veterinary clinics of North America**. Equine practice, [s.l.], v. 6, n. 3, p. 495-512, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2282544/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

GERTLER, R. et al. Dexmedetomidine: a novel sedative analgesic agent. **Proceedings (Baylor University. Medical Center)**, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 13-21, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16369581/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

GORMAN, A. L.; ELLIOT, K. J.; INTURRISI, C. E. The d-and-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D- aspartate (NMDA) receptor in the rat forebrain and spinal cord. **Neuroscience Letters**, [s.l.], v. 223, n. 1, p. 5-8, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9058409/>. Acessado em: 18 de agosto de 2020.

GOZALO-MARCILLA, M.; GASTHUYS, F.; SCHAUVLIEGE, S. Partial intravenous anaesthesia in the horse: a review of intravenous agents used to supplement equine inhalation anaesthesia. Part 2: opioids and alpha-2 adrenoceptor agonists. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, [s.l.], v. 42, n. 1, p. 1-16, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24984895/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

GOZALO-MARCILLA, M. et al. Characterisation of the in vivo interactions between detomidine and methadone in horses: Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling. **Equine Veterinary Journal**, [s.l.], v. 51, n. 4, p. 517-529, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298682/>. Acessado em: 18 de agosto de 2020.

GRIMSRUD, K. N. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis comparing diverse effects of detomidine, medetomidine, and dexmedetomidine in the horse: a population analysis. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, [s.l.], v. 38, n. 1, p. 24-34, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25073816/>. Acessado em: 18 de agosto de 2020.

GUILHEN, C. R. et al. Comparação entre a associação de detomidina à solução salina, à morfina e à metadona em cavalos submetidos aos estímulos experimentais na cavidade oral. **Ciencias Agrárias**, Londrina, v. 36, n. 6, p. 4225-4236, 2011.

GUIRRO, E. C. B. P. et al. Pre-emptive epidural injection of xylazine or amitraz, in horses: antinociceptive effect. **Ciência Rural**, [s.l.], v. 39, n. 1, p. 104-109, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/wfZNYPSFbjMyT7Z7cYB6fss/?lang=pt>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

HAYASHI, Y.; MAZE M. Alpha-2 adrenoceptor agonist and anesthesia. **British journal of anaesthesia**, v. 71, n. 1, p. 108-118, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8102063/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

HUBBELL, J. et al. Pharmacokinetics of midazolam after intravenous administration to horses. **Equine veterinary journal**, [s.l.], v. 45, n. 6, p. 721-725, 2013.

SCHMIDT, L. T. ;CAMARGO, C. M. ; WOLKMER, P. Insuficiência Cardíaca em Equinos, *In*: SEMINÁRIO INTERINSTITUCIONAL, 25.2020, Cruz Alta. **Anais eletrônicos...** Rio Grande do Sul: Unicruz, 2020. Disponível em: <https://revistaanais.unicruz.edu.br/index.php/inter/article/view/136>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

JANECKA, A; FICHNA, J; JANECKI, T. Opioid receptors and their ligands. **Current topics in medicinal chemistry**, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 1-17, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14754373/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

JONES D. Effects of detomidine with or without atropine used for arthrocentesis in horses. **Canadian Veterinary Journal**, [s.l.], v. 34, n. 1, p. 296-300, 1993. Disponível em: Acessado em: 24 de julho de 2021.

KARMEILING, S. G.; CRAVENS, W. M. T.; BAGWEL, C. A. Objective assessment of detomidine-induced analgesia and sedation in the horse. **European Journal of Pharmacology**, [s.l.], v. 151, p. 1-8, 1988.

KERR, D. D. et al. Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses. **American journal of veterinary research**, [s.l.], v. 33, n. 3, p. 525 - 532, 1972. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5014460/>. Acessado em: 18 de agosto de 2020.

KIEFFER, B. L. Opioids: first lessons from knockout mice. **Trends in Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 20, p. 19-26, 1999. Disponível em: Acessado em: 18 de agosto de 2020.

KULLMANN, A. et al. Effects of xylazine, romifidine, or detomidine on hematology, biochemistry, and splenic thickness in healthy horses. **The Canadian veterinary journal**, [s.l.], v. 55, n. 4, p. 334-340, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24688132/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

LAMONT. L. A.; MATHEWS, K. A. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories and analgesics adjuvants *In*: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4. ed. Oxford: Blackwell, 2007. p. 133-134.

LOVE, E. J. et al. Assessment of the sedative effects of buprenorphine administered with 10µ/kg detomidine in horses. **The Veterinary Record**, [s.l.], v. 168, n. 14, p. 379, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21498267/>. Acessado em: 03 de março de 2021.

MAMA, K. R. et al. Plasma Concentrations, behavioural and physiological effects following intravenous and intramuscular detomidine in horses. **Equine Veterinary Journal**, [s.l.], v. 41, p. 772-777, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20095225/>. Acessado em: 18 de agosto de 2020.

MCDONELL, W. N.; KERR, C. J. Respiratory System. *In*: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4. ed. Oxford: Blackwell, 2007. p.133-134

MEDEIROS, L. Q. **Effects of constant rate infusions of dexmedetomidine associated with butorphanol, and dexmedetomidine alone in conscious horses**. 2010. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2010. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/98282/medeiros_lq_me_botfm.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acessado em: 18 de agosto de 2020.

MERRIT, A. M.; BURROW, J. A.; HARTLESS, C. S. Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. **American Journal Veterinary Research**, [s.l.], v. 59, n. 5, p. 619-623, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9582967/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

MIRCICA, E.; CLUTTON, R. E.; KYLES, K. W. Problems associated with perioperative morphine in horses: retrospective case analysis. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v. 30,

n. 3, p. 147-155, 2003. Disponível em:
<https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/problems-associated-with-perioperative-morphine-in-horses-a-retro>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

MIRIAN, M. et al. Use of ACE inhibitor in two horses with cardiac alterations. **Continuous Education Journal in Veterinary Medicine and Zootechny**, [s.l.], .v. 9, n. 1, p. 42–45, 2011.

MOENS, Y. et al. A comparison of the antinociceptive effects of xilazina, detomidina and romifidine on experimental pain in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, [s.l.], v. 30, n. 1, p. 183-190, 2003.

MORTON, A. J.; VARNEY, C. R.; EKIRI, A. B. Cardiovascular effects of N-butylscopolammonium bromide and xylazine in horses. **Equine Veterinary Journal**, [s.l.], v. 43, suppl. 39, p. 117-122, 2011. Disponível em:
https://www.academia.edu/22356482/Cardiovascular_effects_of_N_butylscopolammonium_bromide_and_xylazine_in_horses. Acessado em: 03 de março de 2021.

MUIR, W. W. Anxiolytics, nonopioid setative-analgesics, and opioid analgesics. *In*: Muir, W. W.; HUBELL, J. A. E. **Equine Anesthesia Monitoring and EmergencyTherapy**. 2. ed. St Louis, Missouri: Saunders Elsevier; 2009. p185-209.

MURREL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Veterinary and Analgesia**, [s.l.], v. 32, n. 3, p.117-127, 2005. Disponível em: Acessado em: 18 de agosto de 2020.

NILSFORS, L. et al. Cardiorespiratory and sedative effects of a combination of acepromazine, xylazine and methadone in the horse. **Equine Veterinary Journal**, [s.l.], v. 20, n. 5, p. 364-367, 1988. Disponível em: Acessado em: 18 de agosto de 2020.

NYMAN, G. et al. Effect of sedation with detomidine and butorphanol on pulmonary gas exchange in the horse. **Acta veterinaria Scandinavica**, [s.l.], v. 51, n. 51, p. 22-30, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19422714/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

ORERO, M. V. Abordaje clínico del caballo con patología cardíaca. **Medicina y cirugía equina**, [s.l.], n. 51, p. 9-11, 2018. Disponível em:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6516097>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

PIGNATON, W. **Efeitos antinociceptivos, cardiorrespiratórios e gastrointestinais da detomidina associada ou não à metadona em equino**. 2011. 56. Tese (Mestrado/em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2011.

RANKIN, D. C. Sedatives and tranquilizers *In*: TRANQUILLI, W. J.; THURMON J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5. ed. Iowa: Blackwell Scientific Pub, 2015. p. 86-113

REITEMEYER, H.; KLEIN, H. J.; DEEGEN, E. The effect of sedatives on lung function in horses. **Acta Veterinary Scandinavica Supplementum**, v. 82, p. 111-120, 1986. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3464172/>. Acessado em: 18 de agosto de 2020.

REZENDE M. L. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in the horse. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, [s.l.], v. 38, n. 1, p. 15-23, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066475/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

RIBEIRO, S; SCHMIDT, A.P; SCHMIDT, S.R.G. O uso de opioides no tratamentoda dor crônica não oncológica: o papel da metadona. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [s.l.], v. 52, p. 644-647, 2002. Disponível em: Acessado em: 24 de julho de 2021.

RINGER, S. K. et al. Effects on cardiopulmonary function and oxygen delivery of doses of romifidine and xylazine followed by constant rate infusions in standing horses. **The veterinary Journal**, [s.l.], n. 95, v. 2, p. 228-234, 2013. Disponível em: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/72744/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

ROSCOE, M. P. **Avaliação de seis protocolos de sedação para procedimentos odontológicos em equinos**. 2007. 65f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

SCHANG, J. C.; HEMOND, M.; HEBERT, M.; PILOTE, M. How does morphine work on colonic motility? An electromyographic study in the human left and sigmoid colon. **Life Sciences**, [s.l.], v. 38, n. 8, p. 671-676, 1986. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3951323/>. Acessado em: 03 de março de 2021.

SCHATZMANN, U. et al. Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses. **Journal Veterinary Medicine**, [s.l.], v. 48, n. 6, p. 337-342, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11554491/>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

SCHENKEL, L. C. **Predição do Prognóstico Baseado nos Parametros Físicos e Laboratoriais de Equinos obtidos previamente a Laparotomia Exploratória**. 2019. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/200145/001103295.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acessado em: 24 de julho de 2021.

SENIOR, J. M. et al. Retrospective study of the risk factors and prevalence of colic in horses after orthopaedic surgery. **The Veterinary Record**, [s.l.], v. 155, n. 11, p. 321-325, 2004. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/8244728_Retrospectoive_Study_the_risk_factors_and_prevalence_of_colic_in_horses_after_orthopaedic_surgery. Acessado em: 18 de agosto de 2020.

SILVERMAN, S. M. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the painpractitioner. **Pain Physician**, [s.l.], v. 12, n. 3, p. 679-684, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19461836/>. Acessado em: 03 de março de 2021.

SINCLAIR, M. D. A review of the physiological effects of α 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **The Canadian veterinary journal**, [s.l.], v. 44, n. 11, p. 885, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14664351/>. Acesso em:

SINGH, S. et al. Modification of cardiopulmonary and intestinal motility effects of xylazine with glycopyrrolate in horses. **Canadian journal of veterinary research**, [s.l.], v. 61, n. 2, p. 99-107, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9114960/>. Acesso em:

SOARES, E. C. Equino Atleta. *In: Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do tecido animal*. Ciências Veterinárias. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2004. [apresentação oral].

SOUZA, J. F. F. et al. 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**, [s.l.], v. 1, p. 1-7, 2011.

STATA CORP. **Stata Statistical Software**: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC. 2021.

TALKE, P. et al. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. **Anesthesiology**, [s.l.], v. 87, n. 4, p. 835-41, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9357885/>. Acessado em: 03 de março de 2021.

TAYLOR, P. M.; CLARKE, K. W. **Manual de anestesia em equinos**. 2. ed. São Paulo, SP: Editora MedVet, 2009.

VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **The Veterinary clinics of North America: Equine practice**, [s.l.], v. 26, n. 3, p. 515-532, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21056297/>. Acesso em:

VIGANI, A.; GARCIA-PEREIRA, F. L. Anesthesia and analgesia for standing equine surgery. **The Veterinary clinics of North America: Equine practice**, [s.l.], v. 30, n. 1, p. 1-17, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24680204/>. Acesso em:

VIRTANEN, R. et al. Characterisation of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha-2-adrenoceptor agonist. **European journal of pharmacology**, [s.l.], v. 150, n. 1-2, p. 9-14, 1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2900154/>. Acessado em: 18 de agosto de 2020.

WAGNER, A. E., MUIR III, W. W.; HINCHCLIFF, K. W. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. **American journal of veterinary research**, [s.l.], v. 52, n. 5, p. 651-657, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1854087/>. Acessado em: 03 de março de 2021.

WILSON, D. V. et al. The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, [s.l.], v. 31, n. 2, p. 102-108, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15053748/>. Acesso em:

WOOD, J. D. Intracellular study of effects of morphine on electrical activity of myenteric neurons in cat small intestine. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 79, p. 1.222-1.230, 1980.

XU, M. et al. The dissociation of sedative from spinal antinociceptive effects following administration of a novel alpha 2-adrenoceptor agonist, MPV- 2426, in the *locuscoeruleus* in the rat. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, [s.l.], v. 44, n. 6, p. 648-655, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10903011/>. Acessado em: 03 de março de 2021.

YAMADA, D. I. **Efeitos Cardiorrespiratórios e comportamentais da dexmedetomidina associada ou não à meperidina, em jumentos nordestinos (Equus asinus)**. 2017. 48 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2017. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/151622>. Acesso em:

YAMASHITA, K. et al. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. **Journal Veterinary Medical Science**, [s.l.], v. 62, n. 10, p.1025-1032, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11073071/>. Acessado em: 03 de março de 2021.

ANEXO I - CONSENTIMENTO DO PROPRIETÁRIO À PARTICIPAÇÃO DO ANIMAL

Eu, _____, abaixo assinado, concordo que meu animal _____ participe como sujeito do estudo —

AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS PROMOVIDAS PELO USO DA DEXMEDETOMIDINA ISOLADA OU ASSOCIADA COM AMETADONA NA SEDAÇÃO E ANALGESIA DE EQUINOS. Informo que fui devidamente esclarecido(a) sobre a pesquisa, pelo pós-graduando: _____ . Além do mais, foram esclarecidos os procedimentos envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação do meu animal nesse projeto de pesquisa. Foi-me garantido o sigilo das informações e a possibilidade de retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção do acompanhamento, assistência e tratamento.

Local e data _____, ____/____/2021.

Assinatura da pós-graduando: _____

Assinatura do(a) proprietário(a): _____