

**DETOMIDINA ISOLADA E ASSOCIADA À MORFINA E À METADONA
PARA A ABORDAGEM DA CAVIDADE ORAL EM EQUINOS:
EFEITOS SEDATIVOS, ANTINOCICEPTIVOS E
CARDIORRESPIRATÓRIOS**

RAFAEL COSTA GUILHEN

**DETOMIDINA ISOLADA E ASSOCIADA À MORFINA E À METADONA
PARA A ABORDAGEM DA CAVIDADE ORAL EM EQUINOS:
EFEITOS SEDATIVOS, ANTINOCICEPTIVOS E
CARDIORRESPIRATÓRIOS**

RAFAEL COSTA GUILHEN

Dissertação apresentada Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos obtenção do título de Mestre em Ciência Animal - Área de Concentração: Fisiopatologia Animal.

Orientadora: Prof. Dr. Renata Navarro Cassu

636.108 796 Guilhen, Rafael Costa.
G956d Detomidina isolada e associada à morfina e à metadona para abordagem da cavidade oral em equinos: efeitos sedativos, antinociceptivos e cardiorrespiratórios / Rafael Costa Guilhen. – Presidente Prudente, 2011.
76 f.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) –
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE:
Presidente Prudente – SP, 2011.

Bibliografia

Orientador: Prof. Dr. Renata Navarro Cassu

1 Anestesia Veterinária. 2. Analgesia.

I. Título.

RAFAEL COSTA GUILHEN

**DETOMIDINA ISOLADA E ASSOCIADA À MORFINA E À METADONA PARA A
ABORDAGEM DA CAVIDADE ORAL EM EQUINOS: EFEITOS SEDATIVOS,
ANTINOCICEPTIVOS E CARDIORRESPIRATÓRIOS**

Dissertação apresentada à Pró-Reitoria de
Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade
do Oeste Paulista, como parte dos
requisitos para obtenção do título de Mestre
em Ciência Animal

Presidente Prudente, 29 de setembro 2011.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa Dra. Renata Navarro Cassu
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

Prof. Dr. Antônio José de Araújo Aguiar
Universidade Estadual Paulista – Unesp
Botucatu SP

Prof. Dr. Luis Carlos Vianna
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

DEDICATÓRIA

Aos meus pais que sempre de forma muito sabia, souberam traçar minha vida baseada na educação. E que com carinho e paciência inestimável, foram fundamentais em mais essa etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a DEUS pois sem ele nada seria possível.

Aos meus pais que muitas vezes deixaram de realizar seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus.

A professora orientadora, Dr.^a Renata Navarro Cassu, pelo empenho, amizade e paciência dedicadas ao longo desse árduo trabalho de desenvolvimento da pesquisa e de minha orientação.

Aos meus queridos irmãos Henrique, Fernando e Ana Claudia vocês são fundamentais na minha vida.

Aos professores e colegas do Hospital Veterinário que ao longo desses anos foram meus inspiradores incentivando meu crescimento profissional.

Ao amigo, Coorientador e colega de Departamento de Cirurgia de Grandes Animais Rodrigo Rolim Duarte e a residente do Departamento de Anestesiologia Miriely Steim Diniz do Hospital Veterinário pelo apoio, auxílio e responsabilidade para a realização dos procedimentos anestésicos e cirúrgicos.

A amiga e colega Gláucia Prada Kanashiro do Departamento de Anestesiologia do Hospital Veterinário pela paciência e colaboração com a liberação de sua residente, enfrentando muitas vezes sozinha a rotina exaustiva de seu departamento.

Ao prestativo, amigo e Professor Rogério Giufrida que realizou a estatística do trabalho.

Ao residente do Luis Eduardo do Departamento de Cirurgia de Grandes Animais pela realização dos pós operatórios nos animais translocados.

Aos Funcionários do Hospital Veterinário, que sempre se mostraram solícitos dando apoio na organização dos medicamentos, equipamentos, busca e suporte com a contenção dos animais.

A Patricia Garcia pela amizade, carinho, incentivo e confiança durante todos esses anos.

Aos meus amigos Amanda, Mariana, Daniele, Marcos Roberto, Denis, Letícia, José Ricardo, Osimar, Camila, Daniel, Marcos Paulo, Alessandra, Igor, Lucio e Aline cada qual da sua forma sempre me confortaram com gestos e palavras carinhosas, sempre trazendo aos meus dias tortuosos de trabalho o riso e o bom humor.

Muito obrigado a todos pois sem vocês eu não teia conseguido.

[...] “Enquanto houver vontade de lutar haverá esperança de vencer” [...]

Santo Agostinho

RESUMO

Detomidina isolada e associada à morfina e à metadona para abordagem da cavidade oral em equinos: efeitos sedativos, antinociceptivos e cardiorrespiratórios

Objetivou-se avaliar os efeitos sedativos, antinociceptivos e cardiorrespiratórios da administração da detomidina isolada e associada à morfina e metadona para abordagem da cavidade oral de equinos em posição quadrupedal. Foram avaliadas seis éguas, mestiças, adultas, com peso médio de 428 ± 42 kg, que foram distribuídas em delineamento de quadrado latino. Cada um dos animais foi tratado com intervalo mínimo de sete dias entre cada avaliação, sendo submetidos aos protocolos de sedação com detomidina ($20 \mu\text{g}/\text{kg}$, IV) (DET), detomidina ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$, IV) associada a $0,1 \text{mg}/\text{kg}$ (IV) de morfina (MORF) e detomidina ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$ IV) associada a $0,1 \text{mg}/\text{kg}$ (IV) de metadona (MET). Foram avaliados, através do sistema de escore durante 120 minutos: alteração comportamental, grau de sedação, sensibilidade da cavidade oral, tônus da língua, frequência cardíaca, pressão arterial média, frequência respiratória e variáveis hemogasométricas. A estatística foi realizada com análise de variância, teste de Tukey e análise de medidas repetidas, para as variáveis paramétricas. Para as variáveis não paramétricas foram empregados os testes de Kruskal-Wallis e de Friedmanm com contrastes pelo método de Dunn ($P < 0,05$). O efeito sedativo foi predominante entre 5 e 60 minutos após a administração dos fármacos, em todos os grupos, sendo mais pronunciado no grupo DET. A sensibilidade da cavidade oral e o tônus da língua não diferiram entre os tratamentos. Estabilidade respiratória foi observada em todos os tratamentos, com alterações cardiovasculares mais pronunciadas no grupo DET. Conclui-se que os três tratamentos permitiram a abordagem da cavidade oral, no entanto a associação dos opioides não potencializou o efeito sedativo, bem como não incrementou ou prolongou o efeito antinociceptivo mediado pela detomidina.

Palavras-Chave: α_2 adrenoceptores agonistas. Opioides. Odontologia. Equino.

ABSTRACT

Detomidine alone or in combination with morphine and methadone to oral cavity approach in horses: sedative, antinociceptive and cardiopulmonary effects

This study aimed to evaluate the sedative, antinociceptive and cardiopulmonary effects of detomidine alone and in combination with morphine or methadone to the oral cavity approach. Six adult mares were evaluated using a crossover design with at least 7 days between treatments. All the horses were medicated with detomidine (20µg/kg, IV), detomidine (10µg/kg, IV) in combination with morphine (0,1mg/kg, IV) or methadone (0,1mg/kg, IV). Behaviors alteration, sedation degree, oral cavity sensibility, muscle tone of tongue, heart rate, mean arterial blood pressure, arterial blood gases were investigated during 120 minutes. The parametric data were analyzed with ANOVA and Tukey's test, and non parametric data were analyzed with Kruskal-Wallis and Fridman's test with post-Dunn test ($P < 0,05$). In all the treatment groups, the maximum sedative effect was observed between 5 and 60 minutes after drugs administration. The most sedative effect was observed in detomidine horses treated. Respiratory stability was observed in all the groups, with more pronounced cardiovascular changes in DET group. It was concluded that all treatments were satisfactory for oral cavity approach. However, the combination of opioids did not potentiate the sedative effect and, neither increased or prolonged the antinociceptive effect mediate by detomidine.

Key-words: α_2 agonists. Opioids. Dental. Equine.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1 Odontologia na Medicina Equina.....	12
2.2 Principais Fármacos Empregados na Sedação e Analgesia de Equinos	14
2.2.1 $1\alpha_2$ adrenoceptores agonistas	14
2.2.2 Detomidina.....	16
2.2.3 Opioides	18
2.2.3.1 Morfina	20
2.2.3.2 Metadona	21
REFERÊNCIAS.....	24
5 ARTIGO CIENTÍFICO: Detomidina Isolada e Associada à Morfina E Metadona para Abordagem da Cavidade Oral em Equinos: Efeitos Sedativos, Antinociceptivos e Cardiorrespiratórios.....	31

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas houve um crescimento expressivo na assistência médica veterinária preventiva, incluindo a odontológica. Cuidados odontológicos preventivos favorecem a sanidade e o funcionamento dentário adequado, implicando em melhor desenvolvimento e desempenho do animal (ALVES, 2004).

A especialidade odontológica na medicina equina tem sido favorecida tanto em função do maior conhecimento anatômico, fisiológico e patológico dentário da espécie, bem como devido ao incremento tecnológico dos equipamentos disponíveis no mercado para realização dos procedimentos na cavidade bucal, permitindo a manutenção do animal em posição quadrupedal (GORDON, 1998).

Todavia, para a realização da maioria das manipulações odontológicas em equinos, é indispensável a sedação, uma vez que a manipulação da cavidade oral pode ser desagradável, predispondo o animal a reações comportamentais indesejáveis, de modo a comprometer o tratamento, além de atuar como um fator estressante ao animal (DIXON et al., 2005).

Dentre os fármacos tranquilizantes e sedativos mais empregados para a realização de procedimentos odontológicos em equinos destacam-se os fenotiazínicos e os agonistas α_2 adrenoceptores (HALL; CLARK, 1991), que são preferencialmente empregados devido ao maior potencial sedativo, além de apresentarem propriedades analgésicas e miorelaxantes de ação central (NANNARONE et al., 2007). Contudo, esses fármacos apresentam curto período de ação, cujo efeito analgésico permanece por volta de 30 a 90 minutos (JOCHLE; HAMM, 1986; MOENS et al., 2003; MAMA et al., 2009).

Apesar da maioria das intervenções realizadas na cavidade oral com o animal em posição quadrupedal serem pouco invasivas, provocam graus variados de desconforto, sendo de grande valia o uso de medicamentos que permitam efeito analgésico não apenas durante o procedimento odontológico, mas também favoreçam o alívio da dor aguda após o tratamento (DIXON; DACRE, 2005).

Nesse contexto, estudo recente relatou efeitos sedativos e analgésicos superiores com o uso dos agonistas α_2 adrenoceptores, xilazina e medetomidina, em associação aos opioides, butorfanol e meperidina, em estudo experimental odontológico em equinos (ROSCOE, 2007). Resultados semelhantes foram relatados para realização de procedimentos clínicos e cirúrgicos menores com a

manutenção do animal em posição quadrupedal com a associação de detomidina ao butorfanol, buprenorfina, morfina e metadona (SOLANO et al., 2009).

Adicionalmente, deve-se ressaltar que a associação dos opioides permite a redução da dose dos agonistas α_2 adrenoceptores, aumentando a segurança do protocolo sedativo, uma vez que os efeitos depressores cardiovasculares e respiratórios desencadeados por esses fármacos são dose-dependentes (HUBBELL, 2007).

Todavia, apesar dos resultados promissores relatados na espécie equina com o uso de opioides, ainda existe restrição em relação à administração desses fármacos, em função da possibilidade de efeitos adversos, como excitação, euforia (CORLETTTO et al., 2005), aumento da atividade locomotora (MIRCICA et al., 2003), tremores musculares (CLARK et al., 2008), redução da motilidade gastrointestinal (MERRIT; BURROW; HARTLESS, 1998), sobretudo com o uso dos agonistas μ (μ), como a morfina, o fentanil e a metadona (RUSSELL; MACLEAN, 2006). No entanto, o efeito excitatório decorrente da ativação central é suprimido, quando os opioides são associados a fármacos com propriedades sedativas, como os agonistas α_2 adrenoceptores (CLARKE; PATON, 1988; MAMA et al., 1993; CORLETTTO et al., 2005).

Apesar da literatura atual dispor de muitos estudos desenvolvidos em equinos com a associação de agonistas α_2 adrenoceptores aos opioides (BUENO et al., 1999; LOVE et al., 2011), há escassez de pesquisas concernentes à administração de fármacos que proporcionem sedação e analgesia para realização de procedimentos na cavidade oral dessa espécie.

Dessa forma, em função da ascensão da demanda na odontologia equina e da necessidade de protocolos sedativos, que além de possibilitarem a intervenção da cavidade oral, determinem estabilidade cardiovascular e respiratória, este estudo justifica-se pelo interesse de buscar alternativas farmacológicas que viabilizem a realização efetiva e segura da abordagem da cavidade oral em equinos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Odontologia na Medicina Equina

A odontologia equina, apesar de ser a mais antiga na medicina veterinária teve um desenvolvimento lento devido ao empirismo dos práticos e a falta de estudos científicos até o século XX. A saúde bucal é uma condição indispensável à vitalidade, desempenho e longevidade dos equinos (PAGLIOSA; ALVES; FALEIROS, 2006).

A odontologia equina é uma área da medicina veterinária que se encontra em ascensão devido aos cuidados odontológicos serem de suma importância para a saúde dos equinos. As alterações dentárias por desgaste devido à domesticação e confinamento desses animais são frequentes como rampas, ganchos, ondas, cristas excessivas, pontas de esmalte, curvatura dorsal, curvatura ventral, mordida em diagonal, dente de lobo dentre outras. Por isso a correção das mesmas se torna indispensável para a vitalidade, desempenho e longevidade dos equinos (SILVA et al., 2003).

O exame e o tratamento odontológico periódicos nos equinos são fundamentais para garantir a manutenção da sanidade dentária e o aproveitamento adequado do alimento ingerido. A correção de anormalidades dentárias, pode resultar em maior eficiência na mastigação dos alimentos, no ganho de peso e na redução da incidência de cólica por impactação e obstrução intestinal (RALSTON, 2005).

Atualmente, é notória a crescente procura por equinos destinados aos esportes equestres, o que favorece os grandes investimentos na equinocultura e a exploração mais racional, o que implica em proprietários e médicos veterinários mais atentos quanto às enfermidades que acometem nesses animais. No entanto, o adestramento e confinamento cada vez mais precoces e as subsequentes modificações dos hábitos e dos padrões alimentares proporcionados, podem comprometer a formação dentária natural e, por conseguinte, levar a uma série de alterações odontológicas. O Brasil possui o segundo maior rebanho equino do mundo com aproximadamente sete milhões de animais (ALVES, 2004).

Das enfermidades orais que acometem os equinos, as ocorrências dentárias são as de maior importância na prática veterinária equina. Constituem a

terceira casuística mais comum na prática animal nos Estados Unidos. Além disso, estudos pós-morte têm demonstrado achados significativos, de problemas dentários não diagnosticados em equinos (DIXON; DACRE, 2005).

Na dentição decídua os equinos possuem 24 dentes, habitualmente representados pela fórmula 2 (incisivos 3/3, caninos 0/0, pré-molares 3/3) = 24 dentes. Os caninos decíduos são vestigiais e, como tal, não erupcionam, já os molares, são de todo inexistentes. A fórmula dentária para a dentição permanente em cavalos adultos é a seguinte: 2 (incisivos 3/3, caninos 0-1/0-1, pré-molares 3-4/3-4, molares 3/3) = 36 ou 44 dentes. Esta variação de número é explicada pela presença ou ausência do primeiro pré-molar, designado “dente de lobo” e dos caninos. Nas fêmeas estes últimos apresentam tamanho bastante reduzido ou não chegam sequer a erupcionar, enquanto nos machos se encontram habitualmente presentes, exibem maior comprimento que o “dente de lobo” e localizam-se na metade rostral da barra ou diastema. Os que se localizam na arcada inferior, encontram-se numa posição mais rostral que os da arcada superior. Quando presente, o primeiro pré-molar ou “dente de lobo” varia bastante em forma e tamanho. Normalmente, é menor que os outros, sendo encontrado com maior prevalência na arcada superior e pode apresentar-se justaposto ao segundo pré-molar ou alguns milímetros afastado deste no sentido anterior (BEEMAN, 1987; LOWDER; MUELER, 1998).

A utilização de uma nomenclatura dentária concisa facilita bastante a comunicação entre profissionais, permitindo a elaboração de registros precisos e um exame oral mais organizado. São dois os sistemas atualmente utilizados: o sistema descritivo anatômico e o sistema Triadan modificado. No sistema anatômico, o tipo de dente a ser descrito é definido por uma letra, sendo os decíduos representados por letras minúsculas (i = incisivos, p = pré-molares) e os permanentes por maiúsculas (I = incisivos, C = caninos, P = pré-molares, M = molares). A esta letra é então anexado um número que define a localização do dente na cavidade oral, esta que se admite estar dividida em quatro quadrantes, sendo o lado direito da arcada maxilar considerado o primeiro, seguindo-se os restantes (segundo, terceiro e quarto), por ordem no sentido dos ponteiros do relógio. A localização do dente é então representada pela letra e o número em torno desta, posicionando-o assim num dos quatro quadrantes (ex. 1I = primeiro incisivo permanente direito da arcada mandibular; ³M = terceiro molar permanente direito da arcada maxilar; p² = segundo

pré-molar temporário esquerdo da arcada maxilar; i3 = terceiro incisivo temporário esquerdo da arcada mandibular). Este sistema tem vindo gradualmente a entrar em desuso (LOWDER; MUELER, 1998).

No sistema Triadan modificado, que é um sistema exclusivamente numérico, cada dente é descrito através de três dígitos. O primeiro refere-se ao quadrante, sendo a dentição permanente numerada de 1 a 4 (no sentido dos ponteiros do relógio), e a decídua de 5 a 8. Por exemplo: 1 identifica o quadrante superior direito de dentes permanentes, 7 identifica o quadrante inferior esquerdo de dentes decíduos. O segundo e terceiro dígitos desta nomenclatura identificam o dente dentro do respectivo quadrante (ex. 1 identifica o primeiro incisivo e 11 o último molar). Para uma melhor compreensão e a título de exemplo: o número 311 identifica o último molar permanente esquerdo da arcada inferior, o número 108 identifica o quarto pré-molar permanente direito da arcada superior, o número 601 refere-se ao primeiro incisivo decíduo esquerdo da arcada superior, o número 806 indica o segundo pré-molar decíduo direito da arcada inferior (DIXON, et al., 2005). Este sistema é o mais utilizado atualmente (LOWDER; MUELER, 1998).

São vários os sinais clínicos apresentados por um equino com alterações na cavidade oral e tendem sobre tudo a ser manifestadas ao nível da alimentação, do carácter e do comportamento do animal quando montado ou aparelhado. Também se podem verificar outras alterações: deformações faciais, fístulas, saída de corrimento pelas fossas nasais, aparecimento de sinusite, alterações a nível respiratório, presença de sangue na cavidade oral, problemas neurológicos, alterações na língua e infecções do palato (GORDON, 1998).

2.2 Principais Fármacos Empregados na Sedação e Analgesia de Equinos

2.2.1 α_2 adrenoceptores agonistas

Estudos desenvolvidos em equinos têm relatado resultados satisfatórios com o emprego dos agentes α_2 adrenoceptores agonistas (SCHATZMANN et al., 1994) para a realização de procedimentos que requeiram sedação e analgesia, possibilitando a manutenção do animal em posição quadrupedal (LOVE et al., 2011). Dentre os principais representantes dessa classe

farmacológica destacam-se a xilazina, a romifidina, a medetomidina e a detomidina (DAUNT; STEFFEY, 2002).

Esses fármacos produzem depressão central, induzindo sedação, analgesia e depressão cardiorrespiratória (NOLAN et al., 1991).

O efeito sedativo é mediado principalmente pelo estímulo dos receptores α_2 pré-sinápticos localizados na região inferior do tronco cerebral no lócus coeruleus, de modo a reduzir a liberação de noradrenalina tanto a nível central quanto periférico (WILLIAMS; HENDERSON; NORTH, 1985; SCHEININ; SCHWINN, 1992), promovendo a modulação do sistema nervoso autônomo simpático (HAMM; TURCI; JOCHLE, 1995). Após administração intravenosa (IV), rapidamente observa-se alteração comportamental, seguida pelo abaixamento da cabeça, ptose palpebral e labial. Podem-se observar diferentes graus de ataxia e exposição peniana, eventualmente, nos machos. Normalmente, o animal apresenta-se menos reativo ao meio ambiente, embora, respostas perante estímulos sonoros ou toque possam estar presentes (ENGLAND; CLARKE, 1996).

O efeito analgésico dos α_2 adrenoceptores agonistas é resultante da ativação de receptores espinhais e supra-espinhais. Os receptores α_2 estão distribuídos nas terminações aferentes primárias, no corno dorsal da medula espinhal e no córtex cerebral. Dessa forma, os α_2 adrenoceptores agonistas exercem efeitos analgésicos quando administrados por via epidural, sistêmica, intraarticular e intercostal (VIRTANEN; MACDONALD, 1985). Estudos recentes têm demonstrado aumento no limiar nociceptivo em equinos tratados com detomidina, romifidina e xilazina por via sistêmica (ROHRBACH et al., 2009) e epidural (GENTILI et al., 1997; AL-METWALLI et al., 2008).

Embora, todos os α_2 adrenoceptores agonistas atuem tanto em receptores α_1 quanto α_2 adrenérgicos, esses fármacos apresentam seletividade distinta para cada um dos receptores. A seletividade para receptores α_2/α_1 é de 160, 260 e 1620 para a xilazina, detomidina e medetomidina, respectivamente. Em função do aumento da seletividade para os receptores α_2 adrenérgicos, maior será a potência do fármaco, principalmente sobre os receptores centrais (FABERS et al., 1998).

As manifestações clínicas resultantes da redução da liberação da NE no sistema cardiovascular incluem depressão do débito cardíaco devido à redução da frequência cardíaca e da força de contração do miocárdio, bem como a redução

da resistência vascular sistêmica. Contudo, a ativação dos receptores alfa adrenérgicos pós-sinápticos promove elevação da resistência vascular sistêmica (GIL et al., 2009). Dessa forma, hipertensão transitória (de aproximadamente 15 minutos) ocorre especialmente após a administração IV dos α_2 adrenoceptores agonistas, devido esse fármacos serem capazes de estimular receptores α_1 e α_2 pós-sinápticos periféricos, resultando em vasoconstrição e elevação da resistência vascular sistêmica. Após a fase hipertensiva, a pressão arterial reduz abaixo dos valores basais, embora geralmente não ocorra diminuição além de 20% em animais hípidos (HALL et al., 2001). Ademais, além da redução da frequência cardíaca, arritmias também podem ser observadas, principalmente, o bloqueio átrio-ventricular de segundo grau (YAMASHITA, et al., 2000). Aparentemente, as alterações hemodinâmicas desencadeadas pelos α_2 adrenoceptores agonistas são bem toleradas em animais adultos e hípidos, no entanto, podem potencialmente agravar a função cardiovascular de pacientes em estado de choque, desidratação e com cardiopatias (BRUNSON; MARJORS, 1987).

Depressão respiratória dose dependente tem sido relatada por alguns autores com o uso dos α_2 adrenoceptores agonistas em equinos (WAGNER et al., 1991; NYMAN et al., 2009). A depressão respiratória e a alteração da eficiência da troca gasosa são decorrentes tanto da depressão nervosa central, como do aumento da resistência vascular sistêmica e pulmonar (NYMAN et al., 2009).

Outros efeitos dos α_2 adrenoceptores agonistas incluem a redução da atividade mioelétrica, da motilidade propulsiva e do tempo de esvaziamento do trato digestório, devido à inibição da atividade colinérgica pós ganglionar (ROGER; RUCKEBUSH, 1987; SUTTON et al., 2002; THURNOM et al., 1982).

Paralelamente, os α_2 adrenoceptores agonistas induzem hiperglicemia, devido ao estímulo dos receptores α_2 adrenérgicos localizados nas células β pancreáticas, promovendo a redução da produção de insulina (GASTHUYS et al., 1987).

2.2.2 Detomidina

A detomidina é um dos agentes α_2 adrenoceptor agonista mais comumente utilizado para sedação e analgesia de equinos (CHAMBERS et al., 1993). Apresenta efeitos sedativos, analgésicos e miorrelaxantes comparáveis aos

da xilazina quando utilizadas em doses equipotentes, porém de duração mais prolongada (WAGNER et al., 1991; RAMSAY et al., 2002).

Os efeitos sedativos, analgésicos, bem como os efeitos adversos estão relacionados às doses empregadas, bem como às vias de administração (GOODRICH, et al, 2002) Após administração de 20µg/kg de detomidina IV, a concentração plasmática rapidamente atinge o pico máximo (MAMA et al., 2009), sendo observados picos de sedação e analgesia entre 5 a 15 minutos após a administração, com duração aproximada de 60 minutos (ENGLAND; CLARKE; GOOSSESNS, 1992; RAEKALLIO et al., 1992). Quando administrada na mesma dose por via intramuscular, o potencial sedativo e a intensidade de analgesia são reduzidos e o pico máximo de efeito é alcançado em 30 minutos e persiste por até 1 hora (RAEKALLIO et al., 1992).

Paralelamente, os efeitos depressores sobre o sistema cardiovascular também apresentam comportamento dose-dependente. Quando empregada nas doses clínicas recomendadas, a detomidina determina redução do débito cardíaco, aumento da resistência vascular periférica, hipertensão arterial inicial, seguida de hipotensão e bradiarritmias. Estudos desenvolvidos em equinos adultos com doses de detomidina variando entre 10 a 40 µg/kg, por via intravenosa, relataram redução significativa da frequência cardíaca (SARAZAN et al., 1989; FANTONI et al., 1999; MAMA et al., 2009; YAMASHITA et al., 2000) e do débito cardíaco (YAMASHITA et al., 2000) em relação aos valores basais, bem como a ocorrência de bloqueio átrio ventricular de segundo grau, com o emprego das doses mais elevadas (WAGNER et al., 1991; YAMASHITA et al., 2000).

Estudos prévios têm relatado que a detomidina provoca mínimas alterações sobre a dinâmica respiratória de equinos adultos. WAGNER et al. (1991) relataram redução de 50% da frequência respiratória e discreta redução da PaO₂ durante 30 minutos após a administração IV de detomidina nas doses de 10 a 20µg/kg, porém não foram evidenciadas alterações no pH, PaCO₂.

A administração da detomidina pode levar à hipoinsulinemia e consequente hiperglicemia em cavalos adultos, devido à estimulação dos α₂ adrenoceptores agonistas localizados nas células β pancreáticas, que atuam inibindo a secreção de insulina (THURNOM; NEEF-DAVIS.; DAVIS., 1982; GASTHUYS et al., 1987). Esse efeito pode persistir por mais de três horas após a administração intravenosa de detomidina (GREENE; THURMON; TRANQUILLI;

1987). Paralelamente, ocorre aumento na frequência e no volume urinário (THURNOM; TRANQUILLI; BENSON, 2007), aumento na taxa de filtração glomerular e da excreção de sódio em resposta à inibição da liberação do hormônio antidiurético (NUNEZ et al., 2004).

A termorregulação pode ser alterada em função da sudorese, favorecendo a ocorrência de um aumento transitório da temperatura corpórea (SCHATZMANN et al., 1994; LUUKKANEN; KATILA; KOSKINEN, 1988).

A detomidina produz potente analgesia visceral (ELFENBEIN et al. 2009; ROGER; RUCKEBUSCH, 1987), sendo empregada no alívio da dor abdominal de cavalos com cólica (CLARKE; TAYLOR, 1986), além de muitos estudos relatarem analgesia somática com o uso da detomidina, com resultados promissores em modelos experimentais cutâneos, com emprego de diferentes estímulos nociceptivos (MOENS et al., 2003; ELFENBEIN et al., 2009).

2.2.3 Opioides

São os mais potentes analgésicos utilizados na medicina e na medicina veterinária. São efetivos para tratar dores moderadas e graves, particularmente a dor aguda, profunda, visceral, decorrente de trauma, câncer ou procedimentos cirúrgicos. O termo opioide refere-se a todas as substâncias, naturais, semi-sintéticas ou sintéticas, que se ligam totalmente ou parcialmente a receptores opioides. O termo opiáceo refere-se a substâncias derivadas do ópio, ou seja, da papoula *Papaver somniferum*, e que são semelhantes à morfina (LASCELLES, 1999). Os opioides endógenos são as endorfinas relacionadas a três famílias de peptídeos opioides: as encefalinas, as dinorfinas e as beta-endorfinas (LASCELLES, 1999; ANDRADE; CASSU, 2008).

Os opioides produzem efeitos diversos incluindo analgesia, sedação discreta ou excitação, aumento da atividade locomotora, depressão cardiovascular, diminuição da motilidade gastrointestinal e possível aumento da temperatura corporal (BOSCAN, 2006; KARMEILING, et al., 1985).

Os opioides atuam sobre um ou mais receptores presentes no organismo, principalmente no sistema nervoso central (SNC). Há a descrição de vários receptores opioides sendo que os três receptores de importância são: delta (δ), Kappa (κ) e μ (μ). Os receptores sigma (Σ) e épsilon (ϵ) são descritos, porém

suas especificidades ainda são controversas (LEMONICA; PEREIRA, 1992; ANDRADE; CASSU, 2008).

Estes receptores opioides estão presentes em diversos tecidos, como na musculatura lisa, no sistema nervoso periférico (SNP) e em diversas áreas do SNC (corno posterior da substância cinzenta da medula espinal, substância cinzenta da formação reticular do tronco encefálico, núcleo caudado, amígdala). Os efeitos farmacológicos dos opioides dependem das características dos receptores em que se ligam (TUNG; YAKSH, 1982).

Reporta-se que a administração sistêmica de opioides em cavalos tem o potencial de produzir excitação do SNC em contraste à sedação no homem e no cão (COMBIE, et al., 1979). Tanto a excitação do SNC, como excitação simpática tem sido citada com diferentes opioides, sobretudo os agonistas μ (NOLAN, et al., 1994). Opioides agonistas μ como a morfina e o fentanil aumentam a atividade dopaminérgica da substância nigra, o que pode desencadear o aumento da atividade locomotora em equinos (KARMELING et al., 1985). Contudo, Pascoe e Taylor (2003) relataram que o aumento da atividade locomotora não parece ser exclusivamente dopamino-dependente, e o mecanismo de ação desse efeito não está completamente elucidado.

Como os opioides podem produzir efeitos imprevisíveis em equinos, não são recomendados para a contenção física desses animais, a não ser, associados aos tranquilizantes ou sedativos (MUIR, 1981).

A administração de opioides associados a fármacos sedativo-hipnóticos é uma prática de rotina para proporcionar maior analgesia durante a contenção de animais em posição quadrupedal e indução da anestesia geral (CLARK, et al., 2008). Dentre os agonistas μ destaca-se a morfina, que é o protótipo dos opioides, cujos efeitos sedativos e analgésicos já foram relatados em equinos (CLARKE; PATON, 1988; MAMA et al., 1993; CORLETTTO et al., 2005).

Todos os agentes opioides, de forma geral e variando de intensidade, podem promover, além do efeito analgésico esperado, algumas reações adversas, tais como: bradi ou taquicardia, hiper ou hipotensão, náuseas, vômitos, constipação, excitação, espasmo da musculatura lisa e hipertonia muscular esquelética (ROSOW, 1995).

2.2.3.1 Morfina

A morfina é o protótipo dos analgésicos opioides e apesar da evolução da indústria farmacêutica, esse fármaco é ainda extraído do ópio devido à dificuldade de síntese laboratorial (MIRCICA, et al, 2003).

Por ser um derivado fenatrênico do ópio, produz melhor efeito quando administrada pelas vias parenterais. Após a absorção, a morfina se distribui por diversos tecidos, em especial para o SNC, fígado, rins, pulmões e músculos. A biotransformação de grande parte da morfina ocorre no sistema microssomal hepático e sua excreção é realizada pelos rins, sendo excretada pela urina (90%) e o restante eliminado pelas fezes (7-10%) (POLYDORO, 2006).

Em equinos algumas restrições são feitas em relação ao uso da morfina, sobretudo devido ao potencial excitatório sobre o SNC e a redução da motilidade gastrointestinal (MIRCICA, et al., 2003).

Estudos prévios demonstraram que os efeitos excitatórios centrais da morfina estão relacionados às doses administradas (SCHATZMANN, 2000). Pesquisas antigas demonstraram que o uso de 0,12-0,5mg/kg de morfina IV, era capaz de induzir mínimos efeitos excitatórios sobre o SNC em equinos (AMADON; CRAIGE, 1937; MUIR et al., 1978). Em contrapartida, o uso de doses mais elevadas (0,66 a 0,75mg/kg) produziu aumento da atividade locomotora, movimentos de cabeça, tremores musculares e movimentos de membros (KAPRAVIDH et al., 1984; BRUNSON; MAJORS, 1987). Paralelamente, outros estudos desenvolvidos na mesma época relataram a possibilidade de excitação e euforia com o uso de morfina em animais não sedados e sadios (DAVIS; KNIGHT, 1977; COMBIE et al., 1979).

Atualmente, apesar da possibilidade da excitação central, muitos estudos têm relatado resultados favoráveis com mínimos efeitos adversos, com o uso da morfina para potencializar a sedação e analgesia promovida pelos sedativos bem como no período perioperatório de equinos (MIRCICA et al., 2003).

Muitos estudos têm demonstrado efeito analgésico satisfatório e de custo acessível com a associação da morfina aos α_2 adrenoceptores agonistas para realização de procedimentos clínicos e cirúrgicos poucos invasivos em equinos (CLARK et al., 2005; BOSCAN et al., 2006; SOLANO et al., 2009). Alguns autores têm relatado menor incidência de ataxia e de alterações comportamentais com a

associação de detomidina à morfina quando comparado à associação do butorfanol, metadona e meperidina (CLARKE; PANTON, 1988; CORLETTTO et al., 2005).

Os efeitos gastrointestinais da morfina são controversos e dependem da dose empregada e do tempo do tratamento efetuado. Um estudo demonstrou que a administração de morfina (0,5mg/kg a cada 12 horas, por 6 dias) reduziu da motilidade gastrointestinal, sendo um fator de risco para o desenvolvimento do íleo e obstipação intestinal (BOSCAN, et al., 2006). No entanto, a dose empregada nesse estudo está acima da dose recomendada, que varia entre 0,05-0,1mg/kg (MUIR; SKARDA; SHEEHAN, 1978).

No sistema cardiorrespiratório, mínimas alterações foram observadas sobre a frequência cardíaca, pressão arterial e débito cardíaco com o emprego de morfina (0,05-0,1mg/kg) em equinos conscientes (NOLAN; CHANBERS; HALE,1991). Doses mais elevadas estão relacionadas à ativação do SNC e do sistema nervoso autônomo simpático podendo ocorrer aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial (TOBIN; WOODS, 1979).

2.2.3.2 Metadona

A metadona foi desenvolvida como analgésico por um cientista alemão e os ensaios clínicos iniciaram-se em 1942, recebendo o codinome de “Amidone”. Somente após sua chegada aos Estados Unidos, em 1947, recebeu o nome de metadona (PENG; TUMBER; GOURLAY, 2005). Foi introduzida no mercado nos anos 60, tendo ganhado popularidade na síndrome da abstinência produzida pela interrupção abrupta da administração contínua de opioides (RIBEIRO; SCHMIDT; SCHMIDT, 2002).

A metadona é um opioide agonista μ sintético com propriedades farmacológicas qualitativamente similares às da morfina, mas que tem afinidades adicionais para o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (GORMAN et al.,1997; DICKERSON, 2001).

A metadona é um opioide lipossolúvel, assim, a redistribuição e a eliminação são mais rápidas quando comparada à morfina. A metabolização da metadona ocorre principalmente no fígado, através de um processo de N-demetilação, com formação de metabólitos inativos. A metadona e seus metabólitos podem ser eliminados pelas fezes e urina (RIBEIRO; SCHMIDT; SCHMIDT, 2002).

O pico de concentração plasmática da metadona após administração oral em humanos é de 2,5 horas para solução e 3 horas para comprimidos. A biodisponibilidade oral da metadona é de 85% (intervalo: 67-95%), sendo três vezes maior que a da morfina. Em gatos, resultados semelhantes foram descritos, ocorrendo pronunciada elevação da concentração plasmática de metadona com 20 minutos da administração intraperitoneal, cujo pico máximo foi atingido após 3,5 horas, estabelecendo-se a partir desse momento decréscimo gradual, com resquícios do fármaco até 96 horas (SNYDER et al., 1980). O período de latência (PL) da metadona via epidural não está completamente esclarecido. Estudos prévios sugerem que o PL desse opióide via epidural no homem e no cão seja por volta de 20 minutos, com duração de ação por cerca de 6 horas (COUSINS; MATHER, 1984; BLEY et al., 2004; LEIBETSEDER et al., 2006). O curto período de latência da metadona reflete sua alta lipossolubilidade, propriedade esta que permite a rápida transferência do fármaco para o espaço subaracnóide (BERNARDS; HILL, 1992), bem como confere curto período de efeito analgésico, após administração epidural (TUNG; YAKSH, 1982). Esses dados farmacocinéticos sugerem prolongada ação da metadona na espécie felina (SNYDER et al., 1980).

Em pH fisiológico, 86% da metadona encontra-se ligada às proteínas plasmáticas, predominantemente a proteína α_1 ácido glicoproteína (RIBEIRO et al., 2002).

A administração da metadona epidural em pacientes humanos submetidos a intervenções cirúrgicas ortopédicas demonstrou ter o mesmo potencial analgésico que a morfina, porém complicações observadas na utilização da morfina como retenção urinária e depressão respiratória não foram observadas com a metadona (NYSKA et al., 1986).

Na espécie equina existem poucos estudos com o uso de metadona. NILSFORS et al. (1998) compararam o emprego da acepromazina, xilazina e metadona em equinos, sendo observada ocorrência de maior depressão respiratória e menor efeito sedativo com o uso da metadona quando comparada aos outros fármacos. Estudo desenvolvido com a administração subaracnóidea de metadona relatou efeito antinociceptivo de intensidade semelhante à morfina, com estabilidade cardiorrespiratória, ausência de ataxia e excitação do sistema nervoso central (POLYDORO, 2006). Em estudo semelhante, porém com o uso da metadona por via epidural, Leite et al. (2010) observaram efeito analgésico superior e de duração mais

prolongada em relação ao uso da cetamina pela mesma via, sem detecção de efeitos excitatórios sobre o SNC.

REFERÊNCIAS

- AL-METWALLI, R. R, et al. Effect intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 101, n. 3,, p. 395-399, 2008.
- ALVES, G. E. S. Odontologia como parte da gastroenterologia: sanidade e digestibilidade. In: CONGRESSO BRASILEIRO CIRURGIA ANESTESIA VETERINÁRIA, MINI CURSO DE ODONTOLOGIA EQUINA, 6., 2004, Indaiatuba. **Anais...** Indaiatuba, 2004. p. 7-22.
- AMADON, R. S; CRAIGIE, A. H. The actions of morphine on the horse. Preliminary studies: diacetylmorphine (heroin), dihydrodesoxymorphine-d (desomorphine) and dihydroheterocodeine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 91, p. 674-678, 1937.
- ANDRADE, S. F; CASSU, R. N. Analgésicos. In: ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2008. P. 97-113.
- BEEAMAN, G. M. C. Are of the Teeth. In: ROBINSON, N. E. **Current Therapy in Equine Medicine**. 2.ed. W.B. Saunders Company,1987. p. 6-12.
- BOSCAN, P. et al. Evaluationof the effects of the opioid agonist morphineon gastrointestinal tract function in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 39, p. 1632-1635, 2006.
- BRUNSON, D. B.; MARJORS, L. J. Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorphanol, and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. **American Journal Veterinary Research**. v. 48, p. 1087-1091, 1987.
- BUENO, A. C. et al. Cardiopulmonary and sedative effects of intravenous administration of low dosesof medetomidineand xylazine to adult horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 60, p. 1371-1376, 1999.
- CHAMBERS, J. P. et al. Analgesic effects of detomidine in thoroughbred horses with chronic tendon injury. **Research in Veterinary**. v. 54, p. 52-56, 1993.
- CLARKE, K. W.; TAYLOR, P. M. Detomidine: a new sedative for horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 18, p. 366-370, 1986.
- CLARK, L. et al. The effects of morphine on the recovery of horses from halothane anaesthesia. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v. 35, p. 22-29, 2008.
- CLARK, L. et al. Effects of peri-operative morphine administration during halothane anaesthesia in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, n. 32, n. 1, p. 10-15, 2005.

CLARKE, K. W.; PATON, B. S. Combined use of detomidine with opiates in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 20, p. 331-334, 1988.

COMBIE, J. et al. The pharmacology of narcotic analgesic in the horse. IV. Dose and time response relationships for behavioral responses to morphine, meperidine, pentazocine, anileridine, methadone and hydromorphone. **Journal Equine Medical Surgery**, v. 00, n. 3, p. 377-385, 1979.

CORLETTI, F. et al. Comparison of morphine and butorphanol as pre-anaesthetic agents in combination with romifidine for field castration in ponies. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v. 32, p. 16-22, 2005.

DAVIS, L. E., KNIGHT, A. P. Review of the clinical pharmacology of the equine digestive system. **Journal Equine Medical Surgery**, v. 1, p. 27-34, 1977.

DAUNT, D. A., STEFFEY, E. P. Alpha -2 adrenergic agonist as analgesic in horses. **Veterinary Clinics Of North America Equine Practice**, v. 18, n. 1, p.39-46, 2002.

DICKERSON, D. E. Methadone : the question or the answer for us opioid therapy and pharmaco-economic ? **Support Care Cancer**, v. 9, p. 646-647, 2001.

DIXON, P. M. et al. Standing oral extraction of cheek teeth in 100 horses (1998--2003). **Equine Veterinary Journal**, v. 37, p. 105-12, 2005.

DIXON, P. M.; DACRE, I. A review of equine dental disorders. **Veterinary Journal**, v. 169, p. 165-87, 2005.

ELFENBEIN, J. R. et al. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v. 36, p. 162-172, 2009.

ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W.; GOOSSESNS, L. A. Comparision of the sedative effects of three alpha-2 adrenoreceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. **Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 15, p. 194-201, 1992.

ENGLAND, G. C. W, CLARKE, K. W. Alpha₂ adrenoceptor agonists in the horse: A review. **Brithish Journal of Veterinary**, v. 152, p. 641-657,1996.

FABERS, E. S. L. et al. Depression of NNDA receptor-mediated synaptic transmission by for alpha2 adrenoceptor agonists on the in vitro rat spinal Cord preparation. **British Journal of Phamacology**, v. 124, n. 3, p.507-512,1998.

FANTONI, D. T. et al. Avaliação comparativa entre acepromazina, detomidina e romifidina em equinos. **Ciência Rural**, v. 29, p. 45-50, 1999.

GASTHUYS, F. et al. Hyperglycemia and diuresis during sedation whit detomidine in the horse. **Journal Veterinary Medical**, v. 34, p. 641-648,1987.

GENTILI, M. et al. Intra-articular morphine and clonidine produce comparable analgesia but the combination is not more effective. **British Journal of Anaesthesia**, v. 79, n. 5, p. 660-661, 1997.

GIL, D. W., et al. Alpha-1 adrenergic receptor agonist activity of clinical alpha adrenergic receptor agonists interferes with alpha-2 mediated analgesia. **Anesthesiology**, v. 110, n. 2, p. 401-407, 2009.

GOODRICH, L. R. et al. Epidural morphine and detomidine decreases postoperative hindlimb lameness in horses after bilateral stifle arthroscopic. **Veterinary Surgery**, v. 31, n. 3, p. 232-239, 2002.

GORDON, J. B. Dental physical examination. **Veterinary Clinics Of North America Equine Practice**, v. 14, p. 247-257, 1998.

GORMAN, A. L.; ELLIOT, K. J.; INTURRISI, C. E. The d- and l-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**, v. 223, p. 5-8, 1997.

GREENE, S. A.; THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J. Effect of yohimbine on xylazine-induced hypoinsulinemia and hyperglycemia in mares. **American Journal of Veterinary Research**, v. 48, p. 676-678, 1987.

HALL, L. W.; CLARK, K. M. **Veterinary Anaesthesia**. 9.ed. London: Bailliere Tindal, 1991. p. 191-198.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W. TRIM, C. **Veterinary Anaesthesia**. London: Saunders W.B, 2001. p. 7-12.

HAMM, D.; TURCHI, P.; JOCHLE, W. Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses. **Veterinary Record**, v. 136, n. 13, p. 324-327, 1995.

HUBBELL, J. A. E. Anesthesia, analgesia and immobilization of horses. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. p. 717-30.

JOCHLE, W.; HAMM, D. Sedation and analgesia with Domosedan in horses: dose response studies on efficacy and its duration. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 82, p. 69-84, 1986.

KALPRAVIDH, M. et al. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 45, p. 217-223, 1984.

KARMELING, S. G. et al. Dose related effects of fentanyl on autonomic and behavioral responses in performance horses. **General Pharmacology**, v. 16, p. 253-258, 1985.

LASCELLES, B. D. X.; CAPNER, C. A.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. **Veterinary Record**, v. 145, p. 601-604, 1999.

LEITE, C. R, et al. Efeitos sistêmicos e analgésicos das injeções epidurais de metadona ou cetamina em eqüinos. Anais do IX Congresso Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária. **Jornal Brasileiro de Ciência Animal – JBCA**, v. 3, n. 6, suplemento, 2010.

LEMONICA, L.; PEREIRA, S. M. Dor: bases anatomo-fisiológicas e do tratamento. In: Braz, J. R. C.; Castiglia, Y. M. M. **Temas de Anestesiologia**. São Paulo:Editora Unesp, 1992. p.163-70.

LOVE, E. J. et al. Assessment of the sedative effects of buprenorphine administered with 10µg/kg detomidine in horses. **Veterinary Record**, v. 168, p. 379, 2011.

LOWDER, M. Q.; MUELLER, P. O. Dental embryology, anatomy, development and aging. **Veterinary Clinics of North America: Equine practice**, Dentistry, v. 14, p. 227-245,1998.

LUUKKANEN, L.; KATILA, T.; KOSKINEN, E. Some effects of multiple administrations of detomidine during the last trimester of equine pregnancy. **Equine Veterinary Journal**; v. 29, n. 5, p. 400-403, 1988.

MAMA, K. R. et al. Evaluation of the interaction of mu and kappa opioid agonists on locomotor behavior in the horse. **Canadian Journal Veterinary Research**, v. 57, p.106-109, 1993.

MAMA, K. R. et al. Plasma concentrations, behavioural and physiological effects following intravenous and intramuscular detomidine in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 41, p. 772-777, 2009.

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**, v. 59, n. 5, p. 619-623, May. 1998.

MIRCICA, E. et al. Problems associated with perioperative morphine in horses: retrospective case analysis. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v. 30, p. 147-155, 2003.

MOENS, Y. et al. A comparison of antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v. 30, p. 183-190, 2003.

MUIR, W. W. et al. Cardiopulmonary effects of narcotic agonists and a partial agonist in horses. **American Journal Veterinary Research**, v. 39, p. 1632-1635, 1978.

MUIR, W. W. Drugs used to produce standing chemical restraint in horse. **Veterinary Clinics of North America: Equine practice**, v. 3, p. 17-44, 1981.

NANNARONE, S. et al. The use of alpha-2 agonists in the equine practice: comparison between three molecules. **Veterinary Research Communications**, v. 31, p. 309-312, 2007.

NILSFORS, L. Cardiorespiratory and sedative effects of a combination of acepromazine, xylazine and methadone in the horse. **Equine Veterinary**, v. 20, p. 364-367, 1998.

NOLAN, A. M.; HALL, L. W. Combined use of sedatives and opiates in horses. **Veterinary Record**, v. 21, p. 63-67, 1984.

NOLAN, A. M.; CHAMBERS, J. P.; HALEG, J. The cardiorespiratory effects of morphine and butorphanol in horses anaesthetized under clinical conditions. **Journal Veterinary Anaesthesia**, v. 18, p. 19-24, 1991.

NOLAN, A. M. et al. The effects of butorphanol on locomotor activity in ponies: a preliminary study. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 17, n. 4, p. 323-326, 1994.

NUNEZ, E. et al. Effects of α_2 adrenergic receptor agonists on urine production in horses deprived of food and water. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, p. 1342-1346, 2004.

NYMAN, G. et al. Effect of sedation with detomidine and butorphanol on pulmonary gas exchange in the horse. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 51, n. 22, p. 1-9, 2009.

NYSKA, M. et al. Epidural methadone for preoperative analgesic in patients with proximal femoral fractures. **British Medical Journal**, v. 293, p. 1347-1348, 1986.

PAGLIOSA, G. M.; ALVES, G. E. S.; FALEIROS, R. R. Influência das pontas excessivas de esmalte dentário na digestibilidade e nutrientes de dietas de equinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, p. 94-98, 2006.

PASCOE, P. J.; TAYLOR, P. M. Effects of dopamine antagonists on alfentanil-induced locomotor activity in horses. **Veterinary Anaesthesia Analgesic**, v. 30, p. 165-171, 2003.

PENG, P. W. H.; TUMBER, P. S.; GOURLAY, D. Perioperative pain management of patients on methadone therapy. **Canada. Journal. Anesthesia**, v. 52, p. 513-523, 2005.

POLYDORO, A. S. **Estudo "In Vitro" e "In Vivo" da Administração Subaracnóide de Opioides Hiperbáricos em Cavalos**. 2006. 85f. Tese (Doutorado) Área de Concentração em Cirurgia Veterinária - Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul.

RAEKALLIO, M. et al. Sympatho-adrenal activity and the clinical sedative effect of detomidine in horse. **Equine Veterinary Journal Supplement**, v. 11, p. 66-68, 1992.

- RALSTON, S. L. Feeding dentally challenged horses. **Clinic Technologic Equine Practice**, v. 4, p. 117-119, 2005.
- RAMSAY, E. C. et al. Serum concentrations and effects of detomidine delivered orally to horses in three different mediums. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 29, p. 219-222, 2002.
- RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. O uso de opióides no tratamento da dor crônica não oncológica: O papel da metadona. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, p. 644-647, 2002.
- ROBERTSON, S.A. et al. Effects of intravenous xylazine hydrochloride on blood glucose, plasma insulin, and rectal temperature in neonatal foals. **Equine Veterinary Journal**, v. 22, n. 1, p.43-47, 1990.
- ROGER, T.; RUCKEBUSH, Y. Colonic alpha 2-adrenoceptor-mediated responses in the pony. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 10, p. 310-318, 1987.
- ROHRBACH, H. et al. Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v. 36, p. 384-395, 2009.
- ROSCOE, M. P. **Avaliação de seis protocolos de sedação para procedimentos odontológicos em equinos**. 2007. 65f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal de Minas Gerais.
- ROSOW, C. E. Newer opioid agonists. **Bailliere Clinical Anaesthesiology**, v. 9, p. 67-82, 1995.
- RUSSELL, T. M. MACLEAN, A. A. Standing Surgical repair of propagative metacarpal and metatarsal condylar fractures in race horses. **Journal Veterinary Equine**, v. 38, n. 5, p. 423-427, 2006.
- SCHATZMANN, U. Practical analgesic treatment in horses. In: HELLEBREKERS, L. (ed.). **Animal Pain**. van der Wees uitgeverij. The Netherlands: Utrecht, 2000. P. 161-178.
- SARAZAN, R. D. et al. Cardiovascular effects of detomidine, a new alpha 2-adrenoceptor agonist, in the conscious pony. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 12, n. 4, p. 378-388, 1989.
- SCHATZMANN, U. et al. Effects α_2 agonists on intrauterine pressure and sedation in horses: comparison between detomidine, romifidine, and xylazine. **Zentralbl Vetrinarmed A.**, v. 41, n. 7, p. 523-529, 1994.
- SCHEININ, M.; SCHWINN, D. A. The locus ceruleus. Site of hypnotic action of alpha₂ adrenoceptor agonist ? **Anesthesiology**, v. 76, p. 873-875, 1992.

SILVA, M. F. et al. Estimativa da idade dos equinos através do exame dentário. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 98, n. 547, p. 103-110, 2003.

SOLANO, A. M et al. Behavioural and cardiorespiratory effects of a constant rat infusion of medetomidine and morphine for sedation during standing laparoscopy in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 41, n. 2, p. 153-159, 2009.

SUTTON, D. G. et al. The effects of xylazine, detomidine and butorphanol on equine solid phase gastric emptying rate. **Equine Veterinary Journal**, v. 34, p. 486-492, 2002.

TOBIM, T. WOODS, W.E. Pharmacology review: actions of central stimulant drugs in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 3, p. 60-66, 1979.

THURNOM, J. C.; NEEF-DAVIS, C. A.; DAVIS, L. E. Xylazine hydrochloride-induced hyperglycemia and hypoinsulinemia in thoroughbred horses. **Journal of veterinary pharmacology and Therapeutics**, v. 5, p. 241-245, 1982.

THURNOM, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb and Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Baltimore, 2007. p. 222 - 224.

TUNG, A. S.; YAKSH, T. L. The antinociceptive effects of epidural opiates in the cat: studies of the pharmacology and the effects of lipophilicity in spinal analgesia. **Pain**, v. 12, p. 343-356, 1982.

VIRTANEN, R., MACDONALD, E. Comparison of the effects of detomidine and xylazine on some α_2 -adrenoceptor-mediated responses in the central and peripheral nervous systems. **European Journal Pharmacology**, v. 115, n. 2-3, p. 277-284, 1985.

WAGNER, A. E. et al. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. **American Journal Veterinary Research**, v. 52, p. 651-657, 1991.

WILLIAMS, J. T.; HENDERSON, G., NORTH, R. A. Characterization of α_2 adrenoceptors agonist which increase potassium conductance in rat locus coeruleus neurones. **Neuroscienc.**, v. 14, p. 95-101, 1985.

YAMASHITA, K. et al. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. **Journal Veterinary Medical Scienc.**, v. 62, n. 10, p. 1025-1032, 2000.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Detomidina isolada e associada à morfina e à metadona para abordagem da cavidade oral em equinos: efeitos sedativos, antinociceptivos e cardiorrespiratórios

Detomidine alone or in combination with morphine and methadone to oral cavity approach in horses: sedative, antinociceptive and cardiopulmonary effects

Rafael Costa Guilhen¹, Renata Navarro Cassu¹, Rodrigo Rolim Duarte¹, Rogério Giuffrida²,
Miriely Steim Diniz³

RESUMO

Objetivou-se avaliar os efeitos sedativos, antinociceptivos e cardiorrespiratórios da administração da detomidina isolada e associada à morfina e metadona para abordagem da cavidade oral de equinos em posição quadrupedal. Foram avaliadas seis éguas, mestiças, adultas, com peso médio de 428 ± 42 kg, que foram distribuídas em delineamento de quadrado latino. Cada um dos animais foi tratado com intervalo mínimo de sete dias entre cada avaliação, sendo submetidos aos protocolos de sedação com detomidina ($20 \mu\text{g}/\text{kg}$, IV) (DET), detomidina ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$, IV) associada a $0,1 \text{mg}/\text{kg}$ (IV) de morfina (MORF) e detomidina ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$ IV) associada a $0,1 \text{mg}/\text{kg}$ (IV) de metadona (MET). Foram avaliados, através do sistema de escore durante 120 minutos: alteração comportamental, grau de sedação, sensibilidade da cavidade oral, tônus da língua, frequência cardíaca, pressão arterial média, frequência respiratória e variáveis hemogasométricas. A estatística foi realizada com análise de variância, teste de Tukey e análise de medidas repetidas, para as variáveis paramétricas.

¹ Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias, Unoeste, Rodovia Raposo Tavares, Km 572, Campus II, Bairro Limoeiro, 19067-175, Presidente Prudente, SP. E-mail: renavarro@uol.com.br. Autor para correspondência

² Departamento de Microbiologia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias, Unoeste, Rodovia Raposo Tavares, Km 572, Campus II, Bairro Limoeiro, 19067-175, Presidente Prudente, SP.

Para as variáveis não paramétricas foram empregados os testes de Kruskal-Wallis e de Friedman com contrastes pelo método de Dunn ($P < 0,05$). O efeito sedativo foi predominante entre 5 e 60 minutos após a administração dos fármacos, em todos os grupos, sendo mais pronunciado no grupo DET. A sensibilidade da cavidade oral e o tônus da língua não diferiram entre os tratamentos. Estabilidade respiratória foi observada em todos os tratamentos, com alterações cardiovasculares mais pronunciadas no grupo DET. Conclui-se que os três tratamentos permitiram a abordagem da cavidade oral, no entanto a associação dos opioides não potencializou o efeito sedativo, bem como não incrementou ou prolongou o efeito antinociceptivo mediado pela detomidina.

Palavras-Chave: α_2 adrenoreceptores agonistas, opioides, odontologia, equino.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the sedative, antinociceptive and cardiopulmonary effects of detomidine alone and in combination with morphine or methadone to the oral cavity approach. Six adult mares were evaluated using a crossover design with at least 7 days between treatments. All the horses were medicated with detomidine (20 μ g/kg, IV), detomidine (10 μ g/kg, IV) in combination with morphine (0,1mg/kg, IV) or methadone (0,1mg/kg, IV). Behaviors alteration, sedation degree, oral cavity sensibility, muscle tone of tongue, heart rate, mean arterial blood pressure, arterial blood gases were investigated during 120 minutes. The parametric data were analyzed with ANOVA and Tukey's test, and non parametric data were analyzed with Kruskal-Wallis and Friedman's test with post-Dunn test ($P < 0,05$). In all the treatment groups, the maximum sedative effect was observed between 5 and 60 minutes after drugs administration. The most sedative effect was observed in detomidine horses treated. Respiratory stability was observed in all the groups, with more pronounced cardiovascular changes in DET group. It was concluded that all treatments were

satisfactory for oral cavity approach. However, the combination of opioids did not potentiate the sedative effect and, neither increased or prolonged the antinoceptive effect mediate by detomidine.

Key-words: α_2 agonists, opioids, dental, equine.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas houve um crescimento expressivo na assistência médica veterinária preventiva, incluindo a odontológica. Cuidados odontológicos preventivos favorecem a sanidade e o funcionamento dentário adequado, implicando em melhor desenvolvimento e desempenho do animal (ALVES, 2004).

Para realização de procedimentos odontológicos com o animal em estação é indispensável a utilização de fármacos com potencial sedativo e analgésico, uma vez que a manipulação da cavidade oral pode ser desagradável, predispondo o animal à reações comportamentais indesejáveis, de modo a comprometer o tratamento, além de atuar como um fator estressante (DIXON et al., 2005; DIXON & DACRE, 2005).

Os agentes agonistas α_2 adrenoceptores são fármacos consagrados na literatura para a realização de procedimentos em equinos que requeiram sedação, analgesia e miorrelaxamento, possibilitando a contenção do animal em posição quadrupedal (NANNARONE et al., 2007, LINDEGAARD et al., 2007; ELFENBEIN et al., 2009). No entanto, alguns estudos têm relatado resultados mais favoráveis à sedação e analgesia com a utilização da associação dos agonistas α_2 adrenoceptores aos opioides (SCHATZMAN et al., 2001; LOVE et al., 2011a). Adicionalmente, deve-se ressaltar que os opioides permitem a redução da dose empregada dos agonistas α_2 adrenoceptores, aumentando a segurança do protocolo sedativo, uma vez que os efeitos depressores cardiovasculares e respiratórios desencadeados por esse fármaco são dose-dependente (HUBBELL, 2007). ROSCOE (2007)

observou efeitos sedativos e analgésicos superiores com o uso de xilazina associada ao butorfanol ou meperidina em relação ao uso isolado de xilazina ou medetomidina em estudo experimental odontológico em equinos.

A detomidina é um fármaco pertencente à classe dos agonistas α_2 adrenoceptores que tem sido empregado com sucesso em equinos, resultando em efeitos sedativos e analgésicos satisfatórios (CLARKE & PANTON, 1988; SCHATZMAN et al., 2001; MAMA et al., 2009).

Os opioides agonistas μ são potentes analgésicos, no entanto, efeitos adversos como alteração comportamental e euforia podem ser decorrentes desses fármacos, sobretudo quando usados isoladamente em equinos. Todavia, tais efeitos adversos são raros, quando esses analgésicos são administrados em associação aos sedativos, como os agonistas α_2 adrenoceptores (TAYLOR & CLARKE, 1999). Dentre os opioides agonistas μ destacam-se: morfina, metadona, hidromorfona, fentanil, entre outros. Os efeitos sedativos e analgésicos da morfina já foram relatados em equinos em estudos prévios (CLARKE & PATON, 1988; MAMA et al., 1993; CORLETTTO et al., 2005). No entanto, poucos estudos foram desenvolvidos com o uso da metadona nessa espécie. Paralelamente, há escassez na literatura em relação à utilização de protocolos de sedação envolvendo procedimentos na cavidade oral em equinos.

Objetivou-se avaliar os efeitos sedativos, antinociceptivos e cardiorrespiratórios da administração da detomidina isolada e associada à morfina e à metadona. Ademais, investigou-se a viabilidade desses tratamentos para abordagem da cavidade oral em cavalos saudáveis.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados seis éguas, mestiças, adultas, com peso médio de 428 ± 42 kg, selecionadas mediante à normalidade dos exames físico e laboratorial (hemograma, função

hepática e renal). Os animais foram provenientes do Hospital Veterinário da Instituição de Origem, sendo mantidos em piquete, com acesso à alimentação com *coast cross*, sal mineral e água *ad libitum*. O estudo foi cego e os cavalos foram distribuídos em delineamento de quadrado latino. Cada um dos animais foi tratado com intervalo mínimo de sete dias entre cada avaliação, sendo submetidos aos protocolos de sedação com detomidina^a (20µg/kg, IV) (DET), detomidina (10µg/kg, IV) associada a 0,1mg/kg (IV) de morfina^b (MORF) e detomidina (10µg/kg IV) associada a 0,1mg/kg (IV) de metadona^c (MET). Para administração intravenosa, foi utilizada a veia jugular, que foi cateterizada^d, após tricotomia e antisepsia cirúrgica.

Nos grupos MORF e MET, os opioides foram administrados em seringas^e separadas, após a administração da detomidina, sendo diluídos em solução salina, de modo a perfazer um volume final de 10 mL. A administração foi feita em período de 60 segundos. No grupo DET, após a administração da detomidina (IV), foi feita administração de solução salina (10 mL) pela mesma via.

Foram avaliados: Comportamento (Roscoe, 2007): com o animal contido no tronco, em escores de 1 a 3, sendo: (1) calmo; (2) agitação discreta caracterizada por sudorese e/ou movimento de cavar e/ou movimento de cabeça e/ou tremor muscular; (3) agitação intensa caracterizada por escoicear e/ou tentar pular o tronco; Grau de sedação, avaliado com sistema de escore em função de variáveis: ocorrência de ptose palpebral e labial, grau de ataxia (Tabela 1) altura da cabeça (AC), medindo-se a distância entre a região mentoniana da mandíbula e o chão, com o uso de uma fita métrica^f (cm) afixada no tronco de contenção; Tônus muscular: com a utilização do abre-bocas foi avaliado por estímulos feitos inicialmente com toque digital no terço médio da língua relaxada para avaliação de reflexo, seguindo-se a tração manual moderada, com duração de 3 segundos, para a avaliação do movimento de recolher e classificadas em escores (Tabela 1); Sensibilidade do periodonto: com a utilização

do abre-bocas foi avaliada através de estímulo nociceptivo mecânico, pela introdução de 0,2 cm de uma agulha hipodérmica 20x5,5 estéril descartável^g pela bolsa gengival paralela ao dente, seguindo a seguinte sequência: primeiro incisivo superior direito, primeiro incisivo superior esquerdo, segundo incisivo superior direito, segundo incisivo superior esquerdo, cuja reação do animal foi classificada em escores (Tabela 1); Resposta ao estímulo oral com água: com a utilização do abre-bocas foi avaliada instilando-se 20 ml de água sobre pressão, com seringa^h sem agulha, introduzida até o terço médio da cavidade oral e classificada em escores (Tabela 1); Resposta ao desgaste dentário com grossa elétrica: com a utilização do abre-bocas foi avaliada durante o desgaste na interface entre superfície oclusal e face vestibular com grossa elétrica em alta rotaçãoⁱ por no mínimo 15 segundos, seguindo a sequência dentaria do sistema de triadan e classificados em escores (Tabela 1); Alterações cardiorrespiratórias: frequência cardíaca (FC), por meio de monitor cardíaco (ECG)^j, utilizando a configuração de Eithoven nas derivações I e II; pressão arterial média (PAM) com monitoração invasiva, pela cateterização^k da artéria carótida direita, translocada cirurgicamente 60 dias antes do experimento, com leitura em manômetro aneróide^l; hemogasometria, mediante a colheita de sangue arterial, em seringas previamente heparinizadas, com leitura imediata no hemogasômetro^m para avaliação da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂), pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂), saturação arterial de oxigênio (SatO₂), bicarbonato (HCO₃⁻) e concentração hidrogeniônica (pH); frequência respiratória (f), por meio da inspeção dos movimentos torácicos; temperatura retal, através de termômetro clínico digitalⁿ, com avaliação durante 3 minutos.

O comportamento dos animais, o efeito sedativo, o tônus muscular e a sensibilidade da cavidade oral foram avaliados no momento basal, 5, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração dos fármacos por um observador, que desconhecia o protocolo empregado.

A FC, a *f* e a PAM foram avaliados, antes da sedação (Basal), 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos após a mesma. As amostras para hemogasometriaⁿ e a temperatura retal foram colhidas antes da sedação (Basal), 5, 30, 60, 90 e 120 minutos após a mesma.

Análise Estatística

Para as variáveis paramétricas (FC, *f*, PAM, TR, PaCO₂, PaO₂, SaO₂, HCO₃, pH, percentual de variação da altura da cabeça em relação a altura no tempo basal) foi utilizada a análise de variância, com contrastes verificados pelo teste de Tukey, para comparação entre tratamentos em cada momento. Para avaliar as diferenças ao longo do tempo, dentro de cada grupo empregou-se a análise de variância para amostras repetidas (PAGANO & GAUVREAU, 2004).

Para a análise da altura da cabeça (AC), visando diminuir os erros decorrentes das variações de altura dos equinos, os valores foram expressos em percentuais de variação, adotando-se para o cálculo, a metodologia descrita por SILVA JUNIOR (2009) na qual foi aplicada a seguinte fórmula:

$$\Delta AC(\%) = \left(\frac{ACT * 100}{ACB} \right) - 100$$

Onde:

$\Delta (AC\%)$ = percentual de variação da altura da cabeça;

ACT = altura da cabeça durante o tempo de sedação;

ACB = altura da cabeça no tempo basal.

Para as variáveis não paramétricas (escores de comportamento, escores de sensibilidade da cavidade oral, grau de ataxia e tônus da língua) foi empregado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis com contrastes pelo método de Dunn para comparações destes parâmetros entre os grupos, dentro de cada momento. Para avaliar as diferenças ao

longo do tempo, dentro de cada grupo empregou-se o teste não paramétrico de Friedman, com contraste pelo método de Dunn (PAGANO e GAUVREAU, 2004).

Todas as análises foram realizadas utilizando o pacote computacional Bioestat (AYRES et al. 2007), com nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Com relação às alterações comportamentais não houve diferença entre os grupos e nem ao longo do tempo.

A AC foi superior no grupo DET aos 5 e 30 minutos em relação aos grupo MET. Na comparação ao longo do tempo, valores superiores foram observados aos 5 minutos em relação aos demais momentos avaliados no grupo DET. Comportamento semelhante foi observado no grupo MORF, com AC superior aos 5 minutos em relação aos 60, 90 e 120 minutos, e aos 30 minutos em relação aos 90 e 120 minutos de avaliação. No grupo MET, o PVAC foi superior aos 5, 30 e 60 minutos em relação aos 120 minutos de avaliação, sendo que aos 60 minutos o AC também foi superior em relação aos 90 minutos de avaliação (Figura 1).

O grau de ataxia não diferiu entre os tratamentos. No entanto, escores superiores foram observados aos 5 minutos em relação ao basal no grupo DET (Tabela 2).

A ocorrência de ptose labial e de ptose palpebral foi detectada praticamente em todos os animais até os 30 minutos de aferição, sendo detectada em 100% (6/6), 100% (6/6) e 83,3% (5/6), dos animais do DET, MORF e MET, respectivamente, aos 5 e 30 minutos de avaliação. Aos 60 minutos, a incidência foi de 83,3% (5/6), 50% (3/6) e 50% (3/6) dos animais do DET, MORF e MET, respectivamente. Aos 90 minutos apenas 33,3% (2/6) dos animais do grupo DET apresentaram ptose. Aos 120 minutos, a ocorrência de ptose palpebral e labial não foi detectada em nenhum dos tratamentos.

A sensibilidade do periodonto não diferiu entre os tratamentos. Na comparação entre momentos, foi inferior aos 5 minutos em relação aos demais momentos no grupo DET. No grupo MET, valores inferiores foram observados aos 5 minutos em relação ao basal, 90 e 120 minutos (Tabela 2).

Na resposta do animal perante o desgaste dentário com grossa elétrica escores inferiores foram observados aos 5 e 60 minutos no grupo DET em relação ao MET. Na comparação entre momentos, valores inferiores foram observados aos 5 minutos em relação ao basal, 90 e 120 minutos no grupo DET. Resposta semelhante foi observada nos grupos MORF e MET com valores inferiores aos 5 minutos em relação ao basal e aos 120 minutos de avaliação (Tabela 2).

Não houve diferença estatística entre os tratamentos na resposta ao estímulo oral com água. No entanto, na comparação entre momentos, valores inferiores foram observados aos 5 e 30 minutos em relação ao basal e aos 120 minutos no grupo DET (Tabela 2)

O tônus da língua não diferiu entre os grupos. Ao longo do tempo, valores inferiores foram observados aos 5, 30 e 60 minutos em relação ao basal, 90 e 120 minutos no grupo DET (Tabela 2).

A frequência cardíaca não diferiu entre os tratamentos. Todavia, na comparação entre momentos, no grupo DET valores superiores de FC foram observados no momento basal em relação aos 15 e 30 minutos. Ademais, valores superiores de FC foram observados aos 5 e 15 minutos em relação aos 90 minutos de avaliação no grupo MORF (Tabela 3).

Com relação à PAM, os animais tratados com detomidina apresentaram valores superiores em relação aos tratados com morfina aos 30 minutos de avaliação. Aos 75, 90, 105 e 120 minutos a PAM foi superior no grupo MORF em relação ao grupo DET. Na comparação ao longo do tempo, houve aumento significativo aos 5, 15 e 30 minutos em relação aos demais momentos no grupo DET. No grupo MORF valores superiores foram

observados aos 90, 105 e 120 minutos em relação aos demais momentos. No grupo MET valores superiores foram observados aos 5 minutos em relação aos 60 minutos de avaliação (Tabela 3).

A frequência respiratória foi superior no grupo DET em relação ao grupo MET aos 5 e 15 minutos de avaliação. Na comparação ao longo do tempo, a f foi superior no momento basal em relação aos 45 e aos 120 minutos no DET e em relação aos 15 minutos no grupo MET (Tabela 3).

A PaCO_2 foi superior aos 90 e 120 minutos no grupo DET em relação ao grupo MET. O pH, a PaO_2 , o HCO_3 , a SaO_2 e a temperatura retal não diferiram entre os tratamentos e nem ao longo do tempo (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Estudos prévios têm relatado resultados sedativos e analgésicos satisfatórios com a associação de agonistas α_2 adrenoceptores aos opioides em equinos (CORLETTO et al., 2005; ROSCOE, 2007; LOVE et al., 2011a,b). Todavia, a sedação e a analgesia sofrem influências da variabilidade individual, do temperamento, das doses e das vias de administração dos fármacos (MAMA et al., 2009; LOVE et al., 2011b).

No atual estudo, optou-se pela utilização do mesmo animal em todos os tratamentos visando reduzir a influência do temperamento e da variabilidade individual nas respostas comportamentais e fisiológicas avaliadas. Paralelamente, o estudo foi cego, avaliado por um único pesquisador, visando evitar resultados tendenciosos e a variabilidade entre observadores. Ademais, os sistemas de escores empregados já foram descritos previamente na literatura (BRYANT et al., 1991; LUNA et al., 1992; ROSCOE, 2007).

Algumas das manifestações de sedação em equinos incluem ocorrência de ataxia, ptose labial e palpebral e o abaixamento da cabeça (ROHRBACH et al., 2009; LOVE et al.,

2011b). Os resultados do atual estudo sugerem um comportamento semelhante entre os tratamentos para tais variáveis. Todavia, nos animais tratados com detomidina isolada, o efeito sedativo foi mais evidente em relação aos demais grupos entre 5 e 60 minutos, embora sem diferença estatística entre os tratamentos, para a maioria dos critérios empregados na avaliação da sedação, com exceção da altura da cabeça .

A ausência de incremento no efeito sedativo nos grupos tratados com opioides pode ser parcialmente atribuída à redução da dose da detomidina de 20µg/kg para 10µg/kg, corroborando estudos prévios que confirmaram a influência da dose sobre o efeito depressor central induzido pelos agonistas α_2 adrenoceptores (CLARKE & PANTON, 1988; MAMA et al., 2009; LOVE et al., 2011b). Ademais, os opioides agonistas μ , como a metadona e a morfina podem exercer efeitos excitatórios sobre o sistema nervoso central (MUIR et al., 1978; BRUNSON & MAJORS, 1987), normalmente atribuídas à liberação de dopamina em diversas áreas encefálicas (SODERMAN & UNTERWALD, 2008), podendo comprometer a magnitude do efeito sedativo (HAYWARD & LOW, 2005). Em estudo desenvolvido em equinos, LOVE et al. (2011a) observaram efeitos sedativos menos pronunciados quando empregaram a detomidina (10µg/kg) associada às doses mais elevadas de buprenorfina (10µg/kg) em relação ao uso de doses mais baixas (5µg/kg e 7,5µg/kg). Apesar, da buprenorfina ser um agonista parcial, o efeito agonista μ desse fármaco em doses mais elevadas implica em respostas excitatórias centrais, prejudicando o efeito sedativo da detomidina (LOVE et al., 2011b). No atual estudo, dois animais do grupo tratado com morfina, apresentaram tremores musculares a partir de 5 minutos de avaliação, e um deles, ao término do experimento (120 minutos) apresentou sinais de excitação, com movimentos agressivos, tentando saltar do tronco, sendo classificado com escore 3 na avaliação comportamental.

No atual estudo, optou-se pela administração prévia da detomidina, além da administração lenta dos fármacos diluídos, visando antagonizar possíveis efeitos excitatórios dos opioides, que são mais frequentes após administração rápida (IV) e concomitante aos sedativos (HAYWARD & LOW, 2005; SILVA JUNIOR, 2009). No entanto, embora, estudos prévios tenham demonstrado a redução do risco de excitação com o uso associado da morfina aos agonistas α_2 adrenoceptores, esse efeito pode ocorrer, sobretudo após 90 minutos da administração da detomidina, em função de sua meia vida plasmática ser de curta duração (MAMA et al., 2009).

Dentre os critérios empregados no presente estudo para a avaliação do efeito sedativo, o ACfoi o que apresentou a maior alteração ao longo do tempo, cujo pico máximo de variação ocorreu aos 5 minutos após a administração dos fármacos em todos os tratamentos, confirmando relatos prévios que demonstraram pico máximo de efeito sedativo entre quatro e 10 minutos após a administração IV de detomidina (20 μ g/kg) (JOCHLE & HAMM, 1986; FREEMAN & ENGLAND, 2000; MAMA et al., 2009). O curto período de latência para obtenção do efeito sedativo observado em todos os tratamentos pode ser atribuído à detomidina, devido à sua rápida interação aos receptores adrenérgicos (MAMA et al., 2009). Estudos farmacocinéticos desenvolvidos em equinos têm demonstrado uma correlação positiva entre a concentração plasmática e os efeitos clínicos da detomidina, sendo relatado pico plasmático máximo em 1,5 minutos, com gradativa redução da concentração ao longo do tempo, havendo detecção de mínimas concentrações até 2 horas após administração IV (GRIMSRUD et al., 2009; MAMA et al., 2009).

Embora a ataxia não seja um efeito desejável, trata-se de uma alteração indispensável para avaliar o efeito de sedação em equinos (CORLETTTO et al., 2005). No atual estudo, apesar de não ser detectada diferença estatística entre os tratamentos, maiores escores de ataxia foram observados nos animais tratados com detomidina, concordando com estudos

prévios que relataram que a adição de opioides aos sedativos não aumentou o grau de ataxia (CORLETTO et al., 2005; LOVE et al., 2011a,b). Ademais, a redução da dose da detomidina nos grupos tratados com opioides também contribui para a redução da incidência de ataxia.

Com relação à sensibilidade da cavidade oral, observou-se um perfil similar ao mensurado em relação ao efeito sedativo. Na resposta de sensibilidade do periodonto frente ao estímulo nociceptivo com agulha, nos animais tratados com detomidina, os menores escores foram observados até 30 minutos, com pico máximo de efeito antinociceptivo aos 5 minutos de avaliação. Assim como a sedação, o efeito antinociceptivo da detomidina é rapidamente evidenciado após a administração IV desse fármaco (KAMERLING et al., 1988; MAMA et al., 2009). Todavia, o efeito sedativo normalmente é mais longo em relação ao efeito analgésico, com duração entre 90 a 240 minutos e 30 a 90 minutos, respectivamente (JOCHLE & HAMM, 1986; MOENS et al., 2003; MAMA et al., 2009). Nos animais tratados com morfina e metadona, os menores escores de sensibilidade do periodonto também foram observados entre 5 e 30 minutos de avaliação, porém apesar de não haver diferença estatística, os animais tratados com detomidina exibiram as menores respostas perante ao estímulo nociceptivo no referido período. Dessa forma, apesar de ser detectada diminuição dos escores em todos os tratamentos, a adição dos opioides não potencializou e não prolongou o efeito analgésico da detomidina, corroborando os resultados obtidos por ROSCOE (2007) em estudo realizado com a associação de tramadol à xilazina para abordagem da cavidade oral em equinos. Estudo prévio desenvolvido em equinos submetidos aos estímulos nociceptivos dentários relatou que a adição dos opioides, morfina, nalbufina e butorfanol, à xilazina não resultou em efeito analgésico aditivo quando comparado ao uso isolado da xilazina (BRUNSON & MAJORS, 1987). No atual estudo, esse resultado pode ser explicado pela redução do potencial analgésico e sedativo da detomidina em função do uso de 50% da dose nos grupos tratados com opioides.

Respostas semelhantes foram observadas em relação aos estímulos feitos na cavidade oral com grossa elétrica e água. Todavia, tais estímulos não avaliam o efeito antinociceptivo, pois tanto a grossa quanto a água, apesar de provocarem algum grau de desconforto no animal, não são estímulos nociceptivos. Ademais, a grossa elétrica também funciona como um estímulo sonoro, que é mais uma ferramenta para avaliar o grau de sedação. Dessa forma, a redução da resposta de sensibilidade da cavidade oral frente aos estímulos com grossa elétrica e água, pode ser atribuída, sobretudo, ao efeito sedativo mediado pela detomidina, visto que nos animais tratados com opioides, cuja dose do α_2 agonista foi reduzida, as respostas de sensibilidade foram mais evidentes.

Com relação ao tônus muscular da língua, apesar de não haver diferença estatística entre os grupos, os animais tratados com detomidina isolada apresentaram tendência aos menores escores, entre 5 e 60 minutos de aferição. Esse achado deve-se ao miorelaxamento de ação central mediado pela detomidina (CLARKE & PANTON, 1988), de modo que a redução da dose desse fármaco em 50% nos animais tratados com opioides prejudicou o efeito depressor sobre o tônus da língua, visto que esses fármacos são destituídos de efeitos miorelaxantes centrais ou periféricos (LAMONT & MATHEWS, 2007).

O efeito cardiovascular da detomidina também é dose-dependente. Em potros, a detomidina provocou aumento em 50% da pressão arterial nos primeiros minutos de aferição (SARAZAN et al., 1989), concordando com os resultados do atual estudo, em que foi observado aumento significativo da PAM no grupo DET nos primeiros 30 minutos de avaliação, devido ao efeito vasoconstrictor que é predominante nos primeiros minutos após a administração intravenosa da detomidina, determinando aumento transitório na pressão arterial (YAMASHITA et al., 2000). Após a fase de hipertensão transitória, os efeitos depressores cardiovasculares são predominantes, podendo ser observada bradicardia, arritmias cardíacas e redução da pressão arterial (BUHL et al., 2007). No atual estudo, foi constatada

redução de aproximadamente 35% da frequência cardíaca entre 15 a 30 minutos de avaliação, nos animais tratados com detomidina, confirmando pesquisas prévias que observaram redução de 30 a 50% na FC com a utilização de detomidina na dose de 10 a 20 μ g/kg em cavalos adultos saudáveis (WAGNER et al., 1991; FANTONI et al., 1999; YAMASHITA et al., 2000). Com a associação dos opioides à detomidina foram observadas oscilações menos pronunciadas tanto na PAM quanto na FC em relação ao uso da detomidina isolada. Hipertensão (PAM>120mmHg) foi observada em 66,6%(4/6), 33,3% (2/6) e 16,6% (1/6) dos animais tratados com detomidina, detomidina/morfina e detomidina/metadona, respectivamente. Provavelmente, este achado se deve tanto à redução em 50% da dose da detomidina, quanto à baixa incidência de efeitos cardiovasculares com o uso de doses clínicas de morfina e metadona em equinos (MUIR, et al., 1981; NOLAN et al., 1991; MIRCICA et al., 2003; CLARKE et al., 2008).

A detomidina exerce poucos efeitos no sistema respiratório de cavalos adultos, quando empregada nas doses entre 10 e 20 μ g/kg (WAGNER et al., 1991). Já os opioides, sobretudo os agonistas μ podem exercer efeitos variáveis na função respiratória dos equinos. A morfina em doses menores que 0,05mg/kg, normalmente reduz a frequência respiratória, enquanto doses maiores que 0,1mg/kg podem induzir a hiperventilação, devido aos efeitos excitatórios sobre o sistema nervoso central (MUIR et al., 1978). A associação de opioides aos agonistas α_2 adrenoceptores, normalmente induz à discretas alterações na frequência respiratória e no volume minuto, com mínimas alterações hemogasométricas em cavalos conscientes. No atual estudo, mínimas alterações foram observadas ao longo do tempo e entre os tratamentos em relação à frequência respiratória e variáveis hemogasométricas, concordando com estudos prévios (WAGNER et al., 1991; YAMASHITA et al., 2000; MIRCICA et al., 2003; CLARKE et al., 2008). Embora, os animais tratados com metadona tenham apresentado menores médias de frequência respiratória aos 5 e 15 minutos após a sedação em relação aos

tratados com detomidina, os valores observados mantiveram-se dentro dos limites fisiológicos para a espécie, que estão compreendidos entre 8 a 20 movimentos/minutos em equinos adultos conscientes (HUBBELL & MUIR, 2009).

CONCLUSÕES

Os três tratamentos possibilitaram a abordagem da cavidade oral, sendo observada estabilidade respiratória em todos os tratamentos, com alterações cardiovasculares mais pronunciadas nos animais tratados com detomidina isolada. A associação dos opioides não potencializou o efeito sedativo, bem como não incrementou ou prolongou o efeito analgésico mediado pela detomidina.

FONTES DE AQUISIÇÃO

- a – Dormiun – V, Agener União, Embu-Guaçu, SP, Brasil.
- b - Dimorf, Cristália, Itapira, SP, Brasil.
- c - Mytedon, Cristália, Itapira, SP, Brasil.
- d – Cateter Intravenoso 14G, BD Angiocath, Juiz de Fora, MG, Brasil.
- e – Seringa Descartável 10 ml, Injex, Ourinhos, SP, Brasil.
- f – Fita Métrica, Easy read, São Paulo, SP, Brasil.
- g - Agulha Hipodérmica 20x5,5 estéril descartável, BD, Curitiba, PR, Brasil.
- h - Seringa Descartável 20 ml, Injex, Ourinhos, SP, Brasil.
- i – Caneta Elétrica 20 polegadas de alta rotação, Ortovet, São Paulo, Brasil.
- j - Eletrocardiógrafo Cardiotest Ek 5, São Paulo, SP, Brasil.
- k - Cateter Intravenoso 18G, BD Angiocath, Juiz de Fora, MG, Brasil.
- l – Manômetro Aneróide
- m - Seringa Descartável 1 ml, Injex, Ourinhos, SP, Brasil.

n - pH/Blood Gas Analyzer, model 248, Ciba Corning Diagnostics, Medfield, MA, USA.

o - Termómetro digital, Becton Dickinson, Juiz de Fora, MG, Brasil.

p - Biostatistical Analysis, New Jersey, EUA.

COMITÊ DE ÉTICA

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição de Origem, sob o protocolo n. 060/2009, realizado de acordo com os princípios éticos na experimentação animal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, G.E.S. Odontologia como parte da gastroenterologia: sanidade e digestibilidade. In: CONGRESSO BRASILEIRO CIRURGIA ANESTESIA VETERINÁRIA, **Mini Curso de Odontologia Equina**, 2004, Indaiatuba, 2004, p.7-22.

AYRES, M., AYRES JÚNIOR, M., AYRES, D.L., SANTOS, A.A. **BIOESTAT –Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biomédicas**. Ong Mamiraua. Belém, PA, 2007.

BUHL, R. et al. The effects of detomidine, romifidina or acepromazine on echocardiographic measurements and cardiac function in normal horses. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v.34, p.1-8, 2007.

BRUNSON, D.B.; MARJORS, L.J. Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorphanol, and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. **American Journal Veterinary Research**, v. 48, p. 1087-1091, 1987.

BRYANT, C.E. et al. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. **Veterinary Record**, v.129, p.421-3, 1991. Disponível em:

<<http://veterinaryrecord.bmj.com/content/129/19/421.abstract>>. Acesso em: 10 jul. 2011.

doi: 10.1136/vr.129.19.421.

CLARK, L. et al. The effects of morphine on the recovery of horses from halothane anaesthesia. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v.35, p.22-29, 2008.

CLARKE, K.W.; PATON, B.S. Combined use of detomidine with opiates in the horse.

Equine Veterinary Journal, v.20, p.331-334, 1988. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/>>. Acesso em 10 jul 2011. Doi/10.1111/j.2042-

3306.1988.tb01540.x

CORLETTTO, F. et al. Comparison of morphine and butorphanol as pre-anaesthetic agents in combination with romifidine for field castration in ponies. **Veterinary Anaesthesia**

Analgesia, v.32, p.16-22, 2005. Disponível em< <http://onlinelibrary.wiley.com/>>. Acesso em 10 jul 2011. Doi/10.1111/j.1467-2995.2004.00184.x

DIXON, P.M.; DACRE, I. A review of equine dental disorders. **Veterinary Journal**, v.169, p.165-87, 2005. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023304000796>>. Acesso em 10 jul 2011. doi:10.1016/j.tvjl.2004.03.022.

DIXON, P.M. et al. Standing oral extraction of cheek teeth in 100 horses (1998--2003).

Equine Veterinary Journal, v.37, p.105-12, 2005. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/>> Acesso em 10 jul2011. doi/10.2746/0425164054223822.

ELFENBEIN, J.R. et al. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v.36, p.162-172, 2009. Disponível em:< <http://onlinelibrary.wiley.com/>> Acesso em 10 jul 2011.

doi/10.1111/j.1467-2995.2008.00441.x.

FANTONI, D.T. et al. Avaliação comparativa entre acepromazina, detomidina e romifidina em equinos. **Ciência rural**, v. 29, p. 45-50, 1999.

FREEMAN, S.L.; ENGLAND, G.C.W. Investigation of romifidine and detomidine for clinical sedation of horse. **Veterinary Record**, v.147, p.507-511, 2000.

GRIMSRUD, K.N. et al. Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. **Equine Veterinary Journal**, v.41, p.361-365, 2009.

HAYWARD, M.; LOW, M.J. Naloxone's spression of spontaneous and food-conditioned locomotoractivity is diminished in mice lacking either the dopamine D₂ receptor or enkephalin. **Molecular Brain Research** , v.140, p. 91-98, 2005.

- HUBBELL, J.A.E. Anesthesia, analgesia and immobilization of horses. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4 ed., Iowa, Blackwell Publishing, 2007, p.717-30.
- HUBBELL, J.A.E.; MUIR, W.W. Monitoring Anesthesia. In: MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. **Equine Anesthesia**. Missouri: Saunders Elsevier, 2009. Cap. 8, p. 153-155.
- JOCHLE, W.; HAMM, D. Sedation and analgesia with Domosedan in horses: dose response studies on efficacy and its duration. **Acta Veterinaria Scandinavica**. v. 82, p. 69-84. 1986.
- KARMEILING, S.G. et al. Objective assessment of detomidine-induced analgesia and sedation in the horse. **European Journal of Pharmacology**. v.151, p.1-8, 1988.
- LAMONT, L.A.; MATHEWS, K.A. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesics adjuvants. In: TRANQUILLI, W.J. et al. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, p. 241-272.
- LINDEGAARD, C. et al. Sedation with detomidine and acepromazine influences the endoscopic evaluation of laryngeal function in horses. **Equine Veterinary Journal**, v.39, p.553-556, 2007. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com> > Acesso em 10 jul 2011. doi/10.2746/042516407X204177.
- LOVE, E.J. et al. Assessment of the sedative effects of buprenorphine administered with 10µg/kg detomidine in horses. **Veterinary Record**, v.168, p.379, 2011a.
- LOVE, E.J. et al. Assessment of the sedative effects of buprenorphine administered with 20µg/kg detomidine in horses. **Veterinary Record**, v.168, p.409, 2011b.
- LUNA, S.P. et al. Effects of atipamezole on xylazine sedation in ponies. **Veterinary Record**, v.130, p.268-271, 1992. Disponível em: <http://veterinaryrecord.bmj.com/content/130/13/268> Acesso em 10 jul 2011. doi:10.1136/vr.130.13.268.
- MAMA, K.R. et al. Evaluation of the interaction of mu and kappa opioid agonists on locomotor behavior in the horse. **Canadian Journal Veterinary Research**, v.57, p.106-109.

1993. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1263602/>> Acesso em 11 jul 2011.

MAMA, K.R. et al. Plasma concentrations, behavioural and physiological effects following intravenous and intramuscular detomidine in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 41, p. 772-777. 2009.

MIRCICA, E. et al. Problems associated with perioperative morphine in horses: retrospective case analysis. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v.30, p.147-155, 2003.

MOENS, Y. et al. A comparison of antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v.30, p.183-190, 2003.

MUIR, W.W. et al. Cardiopulmonary effects of narcotic agonists and a partial agonist in horses. **American Journal Veterinary Research**, v. 39, p. 1632-1635, 1978.

MUIR, W.W. et al. Drugs used to produce standing chemical restraint in horses. In: **Veterinary Clinics of North America: Equine Anaesthesia**. Steffey EP (ed). Philadelphia: W.B. Saunders, 1981, p.17-44.

NANNARONE, S. et al. The use of alpha-2 agonists in the equine practice: comparison between three molecules. **Veterinary Research Communications**, v.31, p.309-312, 2007.

Disponível em: < <http://www.springerlink.com/content/yt512m60q3835215/>> Acesso em 11 jul 2011. Doi: 10.1007/s11259-007-0103-7.

NOLAN, A.M. et al. The cardiorespiratory effects of morphine and butorphanol in horses anaesthetized under clinical conditions. **Journal Veterinary Anaesthesia**. v. 18, p. 19-24, 1991.

PAGANO, M.; GAUVREAU, K. **Princípios de bioestatística**. 2 ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2004.

ROHRBACH, H. et al. Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses.

Veterinary Anaesthesia Analgesia, v.36, p.384-395, 2009.

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

Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal de Minas Gerais.

SARAZAN R.D. et al. Cardiovascular effects of detomidine, a new alpha 2-adrenoceptor agonist, in the conscious pony. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.12, p.378-388, 1989.

SCHATZMAN, U. et al. Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses. **Journal Veterinary Medical A Physiologic Pathologic Clinical Medical**.

v.48, p.337-342, 2001. Disponível em :< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11554491>>

Acesso em: 11 jul 2011.

SILVA JUNIOR, J.R. **Efeitos do tramadol isolado ou associado à xilazina em equinos**,

2009, f 85, Tese (Doutorado)-Clinica Médica Veterinária, Universidade Estadual Paulista,

Unesp Campus Jaboticabal.

SORDERMAN, A.R.; UNTERWALD, E.M. Cocainerewardand hyperactivity in the rat: sites of mu opioid receptor modulation. **Neuroscience**, v.154, p.1506-1516, 2008.

TAYLOR, P.M.; CLARKE, K.W. Sedation, analgesia and premedication. In:____. **Handbook of equine anaesthesia**. London: W.B.Saunders Company Ltda, 1999, cap.2, p.15-32.

WAGNER, A.E. et al. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses.

American Journal Veterinary Research, v. 52, p. 651-657, 1991.

YAMASHITA, K. et al. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 62, p. 1025-1032, 2000.

Tabela 1. Critérios adotados para avaliação do grau de sedação, tônus muscular e sensibilidade da cavidade bucal

Tipo	Critérios para avaliação do Grau de Sedação	Escore
Comportamento	Calmo	0
	Agitação discreta: sudorese e/ou movimento de cavar e/ou movimento de cabeça e/ou tremor muscular.	1
	Agitação intensa: escoicear e/ou tentar pular o tronco	2
Ptose Labial e Palpebral	Sim	1
	Não	0
Grau de ataxia	Ausente	0
	Discreta: membros apoiados normalmente e animal oscilando	1
	Moderada: mudança constante de apoio e animal oscilando.	2
	Intensa: animal oscilando, posteriores cruzados e/ou anteriores semi-flexionados e/ou apoio no tronco.	3
Tônus Língua	Língua relaxada e sem reação ao toque.	0
	Língua relaxada e com reação ao toque.	1
	Língua relaxada e com reação a tração manual.	2
	Língua com movimento e reação a tração manual.	3
Tipo	Critérios para avaliação da Sensibilidade da Cavidade Oral	Escore
Sensibilidade do Periodonto	Reação ausente.	0
	Movimento de língua e/ou lábio superior.	1
	Movimento de língua e/ou lábio superior e retirada de cabeça.	2
Estimulo oral com H ₂ O	Reação ausente.	0
	Movimento de língua.	1
	Movimento de língua e mastigação.	2
	Movimento de língua, mastigação e movimento de cabeça	3
Desgaste grossa elétrica	Ausente.	0
	Movimento de língua.	1
	Movimento de língua e mastigação.	2
	Movimento de língua, mastigação e retirada da cabeça.	3
	Impossibilidade de desgaste com grossa elétrica.	4

Fonte: Bryant et al.(1991); Luna et al. (1992); Roscoe (2007)

Tabela 2. Medianas e desvio padrão dos escores do comportamento, grau de ataxia, ptose palpebral e labial, tônus da língua, sensibilidade do periodonto, resposta ao estímulo com água e resposta ao estímulo com grossa elétrica em cavalos tratados com detomidina isolada (DET) e associada à morfina (MORF) ou metadona (MET).

Comportamento	basal	5'	30'	60'	90'	120'
DET	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
MORF	1±0	1,2±0	1,2±0	1±0	1,4±0,5	1,4±0,9
MET	1±0	1±0	1±0	1±0	1,2±0,4	1,2±0,4
Grau de Ataxia						
DET	0±0	2,0±0,9 ^o	1,5±0,8	1,5±1,0	0,7±0,8	0,5±0,5
MORF	0±0	1,2±0,4	1,3±0,8	0,7±0,8	0,2±0,4	0,2±0,4
MET	0±0	1,3±1,0	1,3±0,8	0,7±0,5	0,5±0,5	0,2±0,4
Tônus da Língua						
DET	3±0	0,7±0,8 [*]	0,7±0,8 [*]	1,2±0,8 [*]	3±0	3±0
MORF	3±0	1,7±1,5	1,2±1,2	2,3±0,8	3±0	3±0
MET	3±0	1,5±1,4	1,8±1,0	2,8±0,8	3±0	3±0
Sensibilidade do Periodonto						
DET	2±0	0,3±0,5 [*]	0,7±0,8	1,3±0,8	1,8±0,4	2±0
MORF	2±0	1,0±0,6	0,8±0,8	1,7±0,5	1,8±0,4	2±0
MET	2±0	1,0±0,9 ^z	1,3±0,5	1,8±0,4	2,0±0,0	2±0
Estímulo com água						
DET	3±0	0,2±0,4 [♦]	0,3±0,8 [♦]	1,2±0,8	2,5±0,5	2,8±0,4
MORF	3±0	0,7±0,8	1,0±0,0	2,3±0,8	3±0	3±0
MET	3±0	1,2±1,5	1,0±1,1	1,7±0,8	3±0	3±0
Desgate com grossa elétrica						
DET	4±0	0,3±0,5 [#]	1,0±0,6	2,5±0,8 [#]	3,7±0,5	4,0±0,0
MORF	4±0	1,1±0,0 [‡]	1,8±0,8	3,0±0,6	3,8±0,5	4,0±0,0
MET	4±0	2,2±1,5 [‡]	2,2±1,3	3,8±0,4	4,0±0,0	4,0±0,0

[#]P<0,05, diferença significativa em relação ao grupo MET; ^{*}P<0,05, diferença significativa em relação aos demais momentos; ^oP<0,05, aumento significativo em relação ao momento basal; ^{*}P<0,05, redução significativa em relação aos momentos 90 e 120 minutos; ^zP<0,05, redução significativa em relação aos momentos basal, 90 e 120 minutos; [♦]P<0,05, redução significativa aos 5 e 30 minutos em relação aos 120 minutos; [‡]P<0,05, redução significativa em relação aos 120 minutos 5', 30', 60', 90', e 120' = minutos após a administração dos fármacos.

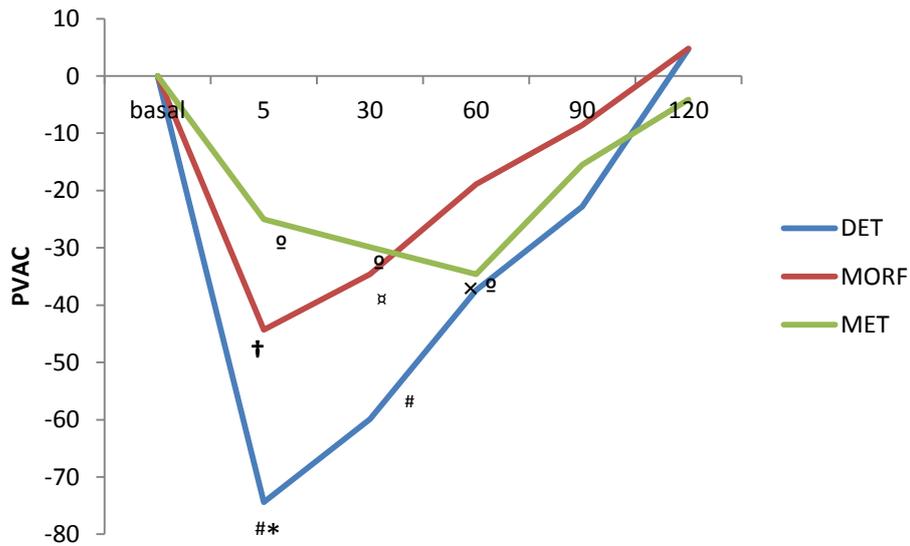
Tabela 3. Valores médios e desvio padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), pressão arterial média (PAM), temperatura ($^{\circ}\text{C}$), pressão parcial de dióxido de carbônico (PaCO_2), pressão parcial de oxigênio (PaO_2), saturação de oxigênio (SatO_2), concentração hidrogeniônica (pH) e bicarbonato (HCO_3^-) no sangue arterial de cavalos tratados com detomidina isolada (DET) e associada à morfina (MORF) ou metadona (MET).

FC (bat/min)	Basal	5'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
DET	37±5,1	34±3,7	31±5,6 [‡]	29±5,6 [‡]	33±5,0	35±4,7	37±5,5	35±3,7	36±4,5	36±5,4
MOF	35±5,6	32±5,1	32±3,6	33±3,0	33±4,1	37±4,1	35±4,7	38±5,1	38±4,0	37±4,3
MET	35±3,5	33±6,0	32±7,0	33±4,7	31±6,2	36±3,7	35±3,9	32±3,6	33±5,0	32±5,1
<i>f</i> (mov/min)										
DET	18±4,0 ^o	17±3,9 [*]	16±2,7 [*]	15±3,0	12±1,3	13±3,3	14±3,7	14±3,4	13±4,8	12±4,3
MOF	15±3,0	13±1,7	15±3,9	12±3,3	13±4,8	14±5,4	15±4,8	15±3,5	16±5,8	13±3,5
MET	16±3,8 [×]	12±2,1	11±1,6	15±2,7	13±1,6	13±2,1	13±3,0	15±3,5	13±2,1	14±1,5
PAM (mmHg)										
DET	95±10,2	120±14,1 [*]	118±14,5 [*]	118±12,8 ^{**}	113±15,6	98±12,0	90±14,2	87±8,6	85±4,2	82±2,8
MOF	98±8,0	109±13,1	101±16,8	99±11,5	107±7,8	105±7,8	114±8,6 [#]	117±11,7 [#]	115±4,7 [#]	119±1,6 [#]
MET	104±1,3	115±5,5 [§]	108±10,0	112±9,1	101±16,4	95±19,1	99±13,1	101±7,2	104±5,7	100±11,4
Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)										
DET	37,5±0,3	37,6±0,3	37,6±0,3	37,5±0,4	37,3±0,4	37,3±0,5	37,1±0,6	37,1±0,6	37,0±0,8	37,0±0,7
MOF	37,5±0,6	37,5±0,5	37,5±0,6	37,3±0,8	37,2±0,8	37,1±0,6	37,0±0,7	36,9±0,7	36,8±0,7	36,8±0,7
MET	37,5±0,2	37,5±0,1	37,4±0,2	37,4±0,3	37,5±0,1	37,4±0,3	37,3±0,3	37,3±0,3	37,3±0,4	37,5±0,4
PaCO_2 (mmHg)										
DET	33±2,2	33±0,8	37±1,4	34±1,7		37±2,6		37±2,0 [*]		38±1,6 [*]
MOF	32±2,7	36±4,0	36±3,1	35±4,8		35±2,8		34±1,9		35±3,5
MET	34±4,6	34±7,3	35±3,1	35±5,3		35±1,2		33±1,6		34±0,9
pH (unidades)										
DET	7,45±0,0	7,43±0,0	7,43±0,0	7,44±0,0		7,44±0,0		7,43±0,0		7,42±0,0
MOF	7,46±0,0	7,44±0,0	7,44±0,0	7,44±0,0		7,46±0,0		7,46±0,0		7,46±0,0
MET	7,47±0,0	7,45±0,1	7,48±0,0	7,46±0,0		7,45±0,0		7,44±0,0		7,45±0,0
HCO_3^- (mEq/l)										
DET	22±0,3	21±0,5	23±1,2	22±0,8		25±1,0		23±1,6		24±1,8
MOF	22±0,7	24±1,7	23±3,2	23±3,3		24±2,3		24±1,3		24±1,9
MET	26±2,8	24±4,5	24±3,3	25±4,1		24±1,6		22±0,3		23±0,7
PaO_2 (mmHg)										
DET	106±4,5	97±5,7	95±2,3	99±3,6		99±8,2		98±3,0		102±5,1
MOF	101±2,3	97±4,1	97±6,5	97±3,8		102±5,3		107±9,3		103±3,8
MET	98±11,7	100±30,0	97±9,1	97±11,7		98±10,0		105±9,4		97±6,6
Sat O_2 (%)										
DET	98±0,5	98±0,5	97±0,1	98±0,4		97±0,6		97±0,2		97±0,5
MOF	98±0,2	98±0,9	98±0,4	97±0,2		98±0,3		98±0,5		97±0,8
MET	98±0,6	97±1,4	97±0,6	98±0,7		98±0,7		96±0,2		98±0,3

[‡]P<0,05, redução significativa em relação ao basal; ^oP<0,05, aumento significativo em relação aos 45 e 120 minutos; ^{*}P<0,05, aumento significativo em relação ao grupo MET. [×]P<0,05, aumento significativo em relação ao 15 minutos; ^{*}P<0,05, aumento significativo em relação aos demais momentos; ^{*}P<0,05, aumento significativo em relação ao grupo MORF; [#]P<0,05, aumento significativo em relação ao grupo DET
[§]P<0,05, aumento significativo em relação aos 60 minutos;
5, 15', 30', 45, 60', 75', 90', 105' e 120' = minutos após a administração dos fármacos

Figuras

Figura 1. Valores médios do percentual de variação da altura da cabeça (PVAC) de cavalos tratados com detomidina isolada (DET) e associada à morfina (MORF) ou metadona (MET).



#P<0,05, diferença significativa em relação ao grupo MET; *P<0,05, diferença significativa em relação aos demais momentos;

†P<0,05, aumento significativo em relação aos 60,90 e 120 minutos; ‡P<0,05, aumento significativo em relação aos 90 e 120 minutos;

°P<0,05, aumento significativo em relação aos 120 minutos; ×P<0,05, aumento significativo em relação aos 90 minutos;

5', 30', 60', 90', e 120' = minutos após a administração dos fármacos.

Anexo1. Valores individuais da frequência cardíaca (bpm) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

FC (bpm)	0'	5'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Animal 1	40	36	28	24	28	32	36	32	32	32
Animal 2	40	38	32	34	38	40	41	36	40	42
Animal 3	45	36	40	36	40	40	44	42	40	40
Animal 4	32	28	24	24	32	36	36	32	30	28
Animal 5	36	32	28	24	28	28	28	36	40	40
Animal 6	32	32	34	32	34	36	36	34	36	36

Grupo MORF

FC (bpm)	0'	5'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Animal 1	34	28	32	36	36	36	32	33	32	32
Animal 2	40	36	36	32	40	36	36	36	40	36
Animal 3	38	36	36	36	32	44	42	48	44	40
Animal 4	36	24	28	32	32	40	36	40	38	44
Animal 5	36	36	28	28	28	32	28	40	36	34
Animal 6	34	32	32	32	32	36	34	38	38	36

Grupo MET

FC (bpm)	0'	5'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Animal 1	36	26	25	28	24	32	32	28	28	28
Animal 2	36	40	40	40	40	40	36	36	40	40
Animal 3	32	38	40	34	32	40	42	32	38	28
Animal 4	36	26	25	28	24	32	32	28	28	28
Animal 5	34	32	34	32	30	36	34	31	32	31
Animal 6	38	36	30	36	34	38	32	36	34	36

Anexo 2. Valores individuais da frequência respiratória (mpm) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

f (mpm)	0'	5'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Animal 1	18	14	16	16	12	12	12	16	16	16
Animal 2	20	12	12	14	12	16	12	14	8	10
Animal 3	12	12	20	20	12	16	18	18	20	14
Animal 4	12	10	16	12	12	16	16	14	16	18
Animal 5	18	14	14	12	14	8	8	8	8	8
Animal 6	16	18	16	14	10	12	16	12	12	8

Grupo MORF

f (mpm)	0'	5'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Animal 1	16	16	10	8	8	8	20	12	12	16
Animal 2	16	12	12	12	12	12	12	12	20	16
Animal 3	10	12	12	12	16	12	12	10	8	8
Animal 4	16	12	10	18	16	14	12	12	12	10
Animal 5	14	12	12	12	16	12	14	18	18	16
Animal 6	14	14	14	10	8	12	12	16	14	12

Grupo MET

f (mpm)	0'	5'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Animal 1	20	11	12	14	12	14	16	18	12	14
Animal 2	16	16	12	20	12	16	16	16	16	16
Animal 3	10	12	8	14	16	10	8	8	12	14
Animal 4	20	11	12	12	12	12	12	16	12	12
Animal 5	16	12	11	15	14	12	12	14	14	14
Animal 6	14	10	12	16	14	12	12	16	10	12

Anexo 3. Valores individuais da Pressão Arterial Média (PAM) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

PAM	0'	5'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Animal 1	88	124	118	112	98	78	74	76	82	78
Animal 2	108	120	122	120	140	104	110	96	94	86
Animal 3	104	108	104	108	100	92	74	78	80	84
Animal 4	80	104	100	106	106	108	100	96	84	80
Animal 5	95	144	140	140	120	110	90	90	85	82
Animal 6	95	120	124	125	112	98	90	87	85	82

Grupo MORF

PAM	0'	5'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Animal 1	90	100	94	92	100	104	100	100	110	120
Animal 2	98	130	130	120	118	100	120	120	120	120
Animal 3	112	118	80	86	110	110	120	112	120	118
Animal 4	98	96	94	100	118	118	122	136	114	120
Animal 5	90	100	106	100	90	96	108	118	110	116
Animal 6	98	108	100	98	108	104	114	117	118	118

Grupo MET

PAM	0'	5'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Animal 1	104	120	97	102	96	85	94	100	100	100
Animal 2	106	110	110	120	130	132	123	112	114	110
Animal 3	102	108	118	124	100	90	94	104	108	112
Animal 4	104	120	97	102	96	85	94	100	100	100
Animal 5	104	114	105	112	105	98	102	104	104	102
Animal 6	104	120	120	114	80	80	85	90	100	80

Anexo 4. Valores individuais da Temperatura Retal (°C) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

°C	0'	5'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Animal 1	37,3	37,4	37,3	37,6	37,2	36,9	36,3	36,6	35,6	36,1
Animal 2	37,9	38,0	38,0	37,9	37,8	37,7	37,4	37,3	37,2	37,0
Animal 3	37,2	37,4	37,3	37,4	37,0	36,8	36,7	36,5	36,7	36,8
Animal 4	37,5	37,5	37,5	37,4	36,9	36,9	36,9	36,7	36,8	36,6
Animal 5	37,3	37,3	37,4	36,9	37,2	37,5	37,7	37,8	37,6	37,5
Animal 6	37,9	37,7	38,0	37,8	37,7	37,9	37,8	37,8	37,9	38,0

Grupo MORF

°C	0'	5'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Animal 1	36,6	36,9	36,8	36,2	36,2	36,2	36,2	36,0	35,7	35,6
Animal 2	37,8	37,9	37,9	37,7	37,8	37,5	37,6	37,3	37,1	37,3
Animal 3	37,0	36,9	36,9	36,9	36,5	36,5	36,2	36,3	36,2	36,2
Animal 4	38,0	38,1	38,2	38,5	38,3	37,9	37,6	37,6	37,6	37,5
Animal 5	37,8	37,7	37,6	37,4	37,4	37,3	37,4	37,5	37,3	37,3
Animal 6	37,9	37,5	37,4	37,3	37,2	37,0	37,0	36,9	36,7	36,8

Grupo MET

°C	0'	5'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Animal 1	37,1	37,4	37,3	37,1	37,4	37,0	36,8	37,0	36,9	37,0
Animal 2	37,5	37,5	37,4	37,6	37,6	37,4	37,4	37,3	37,3	37,6
Animal 3	37,5	37,6	37,4	37,5	37,5	37,8	37,2	37,5	37,6	37,5
Animal 4	37,1	37,4	37,3	37,1	37,4	37,0	36,9	37,0	37,0	37,0
Animal 5	37,3	37,4	37,3	37,4	37,5	37,3	37,2	37,2	37,2	37,4
Animal 6	37,7	37,7	37,8	37,7	37,6	37,6	37,7	37,7	38,0	38,2

Anexo 5. Valores individuais da concentração hidrogeniônica (pH) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

pH	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	7,49	7,43	7,45	7,46	7,47	7,49	7,45
Animal 2	7,44	7,45	7,40	7,46	7,42	7,44	7,40
Animal 3	7,46	7,43	7,42	7,40	7,38	7,46	7,42
Animal 4	7,41	7,44	7,43	7,44	7,43	7,41	7,43
Animal 5	7,44	7,43	7,44	7,41	7,44	7,44	7,44
Animal 6	7,43	7,42	7,41	7,45	7,41	7,43	7,41

Grupo MORF

pH	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	7,45	7,41	7,43	7,46	7,47	7,45	7,43
Animal 2	7,44	7,43	7,45	7,45	7,48	7,44	7,45
Animal 3	7,44	7,42	7,42	7,40	7,44	7,44	7,42
Animal 4	7,49	7,44	7,46	7,45	7,51	7,49	7,46
Animal 5	7,46	7,45	7,44	7,45	7,42	7,46	7,44
Animal 6	7,47	7,42	7,45	7,44	7,43	7,47	7,45

Grupo MET

pH	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	7,49	7,45	7,47	7,47	7,46	7,49	7,47
Animal 2	7,45	7,52	7,45	7,48	7,42	7,45	7,45
Animal 3	7,47	7,63	7,52	7,44	7,44	7,47	7,52
Animal 4	7,49	7,45	7,47	7,47	7,46	7,49	7,47
Animal 5	7,44	7,45	7,51	7,46	7,43	7,44	7,51
Animal 6	7,47	7,50	7,48	7,46	7,44	7,47	7,48

Anexo 6. Valores individuais da pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

PaCO ₂	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	30	33	37	31	37	30	37
Animal 2	34	31	39	33	34	34	39
Animal 3	32	32	35	36	39	32	35
Animal 4	36	32	36	35	39	36	36
Animal 5	32	31	37	32	36	32	37
Animal 6	33	32	37	33	37	33	37

Grupo MORF

PaCO ₂	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	34	40	41	33	33	34	41
Animal 2	34	39	38	42	35	34	38
Animal 3	32	29	31	33	34	32	31
Animal 4	28	37	36	37	32	28	36
Animal 5	32	37	36	28	37	32	36
Animal 6	29	35	36	35	34	29	36

Grupo MET

PaCO ₂	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	34	40	41	33	33	34	41
Animal 2	34	39	38	42	35	34	38
Animal 3	32	29	31	33	34	32	31
Animal 4	28	37	36	37	32	28	36
Animal 5	32	37	36	28	37	32	36
Animal 6	29	35	36	35	34	29	36

Anexo 7. Valores individuais da pressão arterial de oxigênio (PaO₂) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

PaO ₂	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	112	89	92	98	96	112	92
Animal 2	109	102	97	104	102	109	97
Animal 3	109	98	99	102	101	109	99
Animal 4	101	104	95	95	94	101	95
Animal 5	101	91	96	97	96	101	96
Animal 6	105	97	95	100	98	105	95

Grupo MORF

PaO ₂	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	98	99	93	100	98	98	93
Animal 2	102	97	103	96	116	102	103
Animal 3	105	101	99	100	121	105	99
Animal 4	100	98	90	90	108	100	90
Animal 5	101	99	107	99	101	101	107
Animal 6	99	89	93	96	100	99	93

Grupo MET

PaO ₂	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	92	78	91	88	98	92	91
Animal 2	121	158	114	119	111	121	114
Animal 3	92	101	99	100	121	92	99
Animal 4	92	78	91	88	98	92	91
Animal 5	93	86	91	90	98	93	91
Animal 6	98	100	97	97	105	98	97

Anexo 8. Valores individuais da saturação arterial de oxigênio (SatO₂) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

SatO ₂	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	99	97	97	98	98	99	97
Animal 2	98	98	97	98	98	98	97
Animal 3	98	98	98	98	97	98	98
Animal 4	98	98	97	97	98	98	97
Animal 5	98	98	97	98	97	98	97
Animal 6	97	97	97	98	97	97	97

Grupo MORF

SatO ₂	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	98	97	97	98	98	98	97
Animal 2	98	98	98	98	99	98	98
Animal 3	98	98	97	98	99	98	97
Animal 4	98	97	97	97	99	98	97
Animal 5	98	97	98	98	98	98	98
Animal 6	98	99	98	97	98	98	98

Grupo MET

SatO ₂	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	98	96	97	97	98	98	97
Animal 2	99	100	99	99	98	99	99
Animal 3	98	97	98	98	98	98	98
Animal 4	98	96	97	97	98	98	97
Animal 5	99	98	97	98	98	99	97
Animal 6	98	97	97	98	98	98	97

Anexo 9. Valores individuais do bicarbonato (HCO_3^-) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

HCO_3^-	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	22	22	25	22	25	22	25
Animal 2	23	21	24	23	22	23	24
Animal 3	23	21	22	22	22	23	22
Animal 4	23	22	24	23	26	23	24
Animal 5	22	20	22	21	23	22	22
Animal 6	22	21	23	22	22	22	23

Grupo MORF

HCO_3^-	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	23	25	26	23	23	23	26
Animal 2	23	26	26	29	26	23	26
Animal 3	23	22	24	20	22	23	24
Animal 4	21	25	25	26	25	21	25
Animal 5	22	25	19	20	25	22	19
Animal 6	22	22	20	22	25	22	20

Grupo MET

HCO_3^-	0'	5'	15'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	29	29	28	29	22	29	28
Animal 2	21	19	21	20	22	21	21
Animal 3	24	19	20	20	22	24	20
Animal 4	29	29	28	29	22	29	28
Animal 5	25	24	25	27	22	25	25
Animal 6	26	24	24	25	22	26	24

Anexo 10. Valores individuais do comportamento (escores 1 a 3) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	1	1	1	1	1	1
Animal 2	1	1	1	1	1	1
Animal 3	1	1	1	1	1	1
Animal 4	1	1	1	1	1	1
Animal 5	1	1	1	1	1	1
Animal 6	1	1	1	1	1	1

Grupo MORF

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	1	1	1	1	1	1
Animal 2	1	1	1	1	2	3
Animal 3	1	1	1	1	1	1
Animal 4	1	1	1	1	2	1
Animal 5	1	1	1	1	1	1
Animal 6	1	1	1	1	1	1

Grupo MET

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	1	1	1	1	1	1
Animal 2	1	1	1	1	2	2
Animal 3	1	1	1	1	1	1
Animal 4	1	1	1	1	1	1
Animal 5	1	1	1	1	1	1
Animal 6	1	1	1	1	1	1

Anexo 11. Valores individuais da ptose palpebral (presença 1 ou ausência 0) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	0	1	1	0	0	0
Animal 2	0	1	1	1	0	0
Animal 3	0	1	1	1	1	0
Animal 4	0	1	1	1	0	0
Animal 5	0	1	1	1	0	0
Animal 6	0	1	1	1	0	0

Grupo MORF

	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	0	1	1	0	0	0
Animal 2	0	1	1	1	0	0
Animal 3	0	1	1	0	0	0
Animal 4	0	1	1	1	0	0
Animal 5	0	1	1	1	0	0
Animal 6	0	1	1	0	0	0

Grupo MET

	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	0	1	1	1	0	0
Animal 2	0	0	1	0	0	0
Animal 3	0	1	1	0	0	0
Animal 4	0	1	1	1	0	0
Animal 5	0	1	0	0	0	0
Animal 6	0	1	1	1	0	0

Anexo 12. Valores individuais da ptose labial (presença 1 ou ausência 0) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	0	1	1	1	0	0
Animal 2	0	1	1	1	1	0
Animal 3	0	1	1	1	1	0
Animal 4	0	1	1	1	0	0
Animal 5	0	1	1	1	0	0
Animal 6	0	1	1	1	0	0

Grupo MORF

	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	0	1	1	0	0	0
Animal 2	0	1	1	1	0	0
Animal 3	0	1	1	1	0	0
Animal 4	0	1	1	0	0	0
Animal 5	0	1	1	1	0	0
Animal 6	0	1	1	0	0	0

Grupo MET

	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	0	1	1	1	0	0
Animal 2	0	0	1	0	0	0
Animal 3	0	1	1	1	0	0
Animal 4	0	1	1	1	0	0
Animal 5	0	1	1	0	0	0
Animal 6	0	1	1	1	0	0

Anexo 13. Valores individuais da altura da cabeça (cm) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

Cm	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	120	46	76	88	112	121
Animal 2	104	15	39	51	74	98
Animal 3	102	39	53	88	92	98
Animal 4	103	19	27	65	73	94
Animal 5	119	28	47	70	81	114
Animal 6	126	26	28	57	88	118

Grupo MORF

Cm	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	126	30	101	93	115	130
Animal 2	111	110	82	94	102	112
Animal 3	81	83	70	99	100	105
Animal 4	100	41	64	93	95	102
Animal 5	114	33	45	53	78	108
Animal 6	111	43	54	74	87	109

Grupo MET

Cm	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	115	64	86	79	93	110
Animal 2	105	107	91	80	103	106
Animal 3	133	111	103	85	105	118
Animal 4	115	64	86	79	93	110
Animal 5	124	108	92	85	107	122
Animal 6	104	69	34	48	85	100

Anexo 14. Valores individuais da altura da cabeça (AC) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

AC	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	120	-61,6667	-36,6667	-26,6667	-6,66667	0,833333
Animal 2	104	-85,5769	-62,5	-50,9615	-28,8462	-5,76923
Animal 3	102	-61,7647	-48,0392	-13,7255	-9,80392	-3,92157
Animal 4	103	-81,5534	-73,7864	-36,8932	-29,1262	-8,73786
Animal 5	119	-76,4706	-60,5042	-41,1765	-31,9328	-4,20168
Animal 6	126	-79,3651	-77,7778	-54,7619	-30,1587	-6,34921

Grupo MORF

AC	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	126	-76,1905	-19,8413	-26,1905	-8,73016	3,174603
Animal 2	111	-0,9009	-26,1261	-15,3153	-8,10811	0,900901
Animal 3	81	2,469136	-13,5802	22,22222	23,45679	29,62963
Animal 4	100	-59	-36	-7	-5	2
Animal 5	114	-71,0526	-60,5263	-53,5088	-31,5789	-5,26316
Animal 6	111	-61,2613	-51,3514	-33,3333	-21,6216	-1,8018

Grupo MET

AC	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	115	-44,3478	-25,2174	-31,3043	-19,1304	-4,34783
Animal 2	105	1,904762	-13,3333	-23,8095	-1,90476	0,952381
Animal 3	133	-16,5414	-22,5564	-36,0902	-21,0526	-11,2782
Animal 4	115	-44,3478	-25,2174	-31,3043	-19,1304	-4,34783
Animal 5	124	-12,9032	-25,8065	-31,4516	-13,7097	-1,6129
Animal 6	115	-44,3478	-25,2174	-31,3043	-19,1304	-4,34783

Anexo 15. Valores individuais da ataxia (escores de 0 a 3) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	0	1	1	0	0	0
Animal 2	0	2	1	2	1	1
Animal 3	0	3	2	2	1	1
Animal 4	0	1	1	1	0	0
Animal 5	0	2	1	1	0	0
Animal 6	0	3	3	3	2	1

Grupo MORF

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	0	1	1	0	0	0
Animal 2	0	1	3	2	0	0
Animal 3	0	2	1	0	0	0
Animal 4	0	1	1	1	1	1
Animal 5	0	1	1	1	0	0
Animal 6	0	1	1	0	0	0

Grupo MET

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	0	1	2	1	1	0
Animal 2	0	0	0	0	0	0
Animal 3	0	3	2	1	0	0
Animal 4	0	1	2	1	1	0
Animal 5	0	1	1	0	0	0
Animal 6	0	1	2	1	1	0

Anexo 16. Valores individuais do tónus da língua (escores de 0 a 3) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	3	0	2	1	3	3
Animal 2	3	1	1	1	3	3
Animal 3	3	0	0	0	3	3
Animal 4	3	2	0	2	3	3
Animal 5	3	1	1	2	3	3
Animal 6	3	0	0	1	3	3

Grupo MORF

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	3	3	3	3	3	3
Animal 2	3	3	0	1	3	3
Animal 3	3	3	2	3	3	3
Animal 4	3	1	1	3	3	3
Animal 5	3	0	0	2	3	3
Animal 6	3	0	1	2	3	3

Grupo MET

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	3	0	1	3	3	3
Animal 2	3	3	3	3	3	3
Animal 3	3	2	2	2	3	3
Animal 4	3	0	1	3	3	3
Animal 5	3	3	3	3	3	3
Animal 6	3	1	1	1	3	3

Anexo 17. Valores individuais da sensibilidade do periodonto (escores de 0 a 2) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	2	1	1	2	2	2
Animal 2	2	1	2	2	2	2
Animal 3	2	0	1	1	2	2
Animal 4	2	0	0	2	2	2
Animal 5	2	0	0	1	2	2
Animal 6	2	0	0	0	1	2

Grupo MORF

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	2	0	2	2	2	2
Animal 2	2	2	0	2	2	2
Animal 3	2	1	1	2	2	2
Animal 4	2	1	0	1	1	2
Animal 5	2	1	1	1	2	2
Animal 6	2	1	1	2	2	2

Grupo MET

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	2	0	1	2	2	2
Animal 2	2	2	2	2	2	2
Animal 3	2	1	1	1	2	2
Animal 4	2	0	1	2	2	2
Animal 5	2	2	2	2	2	2
Animal 6	2	1	1	2	2	2

Anexo 18. Valores individuais da estímulo oral com água (escores de 0 a 3) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	3	1	2	2	3	3
Animal 2	3	0	0	1	3	3
Animal 3	3	0	0	1	2	3
Animal 4	3	0	0	2	2	2
Animal 5	3	0	0	1	3	3
Animal 6	3	0	0	0	2	3

Grupo MORF

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	3	0	1	3	3	3
Animal 2	3	2	1	2	3	3
Animal 3	3	0	1	1	3	3
Animal 4	3	1	1	3	3	3
Animal 5	3	0	1	2	3	3
Animal 6	3	1	1	3	3	3

Grupo MET

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	3	0	1	3	3	3
Animal 2	3	2	1	2	3	3
Animal 3	3	0	1	1	3	3
Animal 4	3	1	1	3	3	3
Animal 5	3	0	1	2	3	3
Animal 6	3	1	1	3	3	3

Anexo 19. Valores individuais do desgaste com grossa elétrica (escores de 0 a 4) das éguas tratadas com detomidina isolada (DET) associada à morfina (MORF) e à metadona (MET).

Grupo DET

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	4	1	1	4	4	4
Animal 2	4	4	3	4	4	4
Animal 3	4	1	1	3	4	4
Animal 4	4	1	1	4	4	4
Animal 5	4	4	4	4	4	4
Animal 6	4	2	3	4	4	4

Grupo MORF

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	4	1	3	3	4	4
Animal 2	4	3	2	4	4	4
Animal 3	4	1	2	3	4	4
Animal 4	4	1	1	3	3	4
Animal 5	4	1	1	2	4	4
Animal 6	4	1	2	3	4	4

Grupo MET

escores	0'	5'	30'	60'	90'	120'
Animal 1	4	1	2	3	4	4
Animal 2	4	0	1	4	4	4
Animal 3	4	0	1	2	3	4
Animal 4	4	1	0	2	4	4
Animal 5	4	0	1	2	4	4
Animal 6	4	0	1	2	3	4