UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO

LUCIANA DE MACÊDO MELLO

EFEITO SEDATIVO E CARDIORRESPIRATÓRIO DA INFUSÃO CONTÍNUA DE XILAZINA 10% ASSOCIADO OU NÃO AO BUTORFANOL EM EQUINOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA

Campos dos Goytacazes

2017

LUCIANA DE MACÊDO MELLO

EFEITO SEDATIVO E CARDIORRESPIRATÓRIO DA INFUSÃO CONTÍNUA DE XILAZINA 10% ASSOCIADO OU NÃO AO BUTORFANOL EM EQUINOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal, na área de Clínica e Cirurgia Animal.

ORIENTADORA: Prof.ª Dr.ª Paula Alessandra Di Filippo

COORIENTADORA: Prof.ª Dr.ª Maristela de Cássia Seudo Lopes

Campos dos Goytacazes – RJ

Março – 2017

LUCIANA DE MACÊDO MELLO

EFEITO SEDATIVO E CARDIORRESPIRATÓRIO DA INFUSÃO CONTÍNUA DE XILAZINA 10% ASSOCIADO OU NÃO AO BUTORFANOL EM EQUINOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal, na área de Clínica e Cirurgia Animal.

Aprovada em 31 de março de 2017

Prof.ª Maristela de Cássia Seudo Lopes (Doutora, Cirurgia Veterinária) - UFBA

Prof.ª Fernanda Antunes (Doutora, Cirurgia Geral) - UENF

Prof. Fábio Ferreira de Queiroz (Doutor, Ciência Animal) - UNIG

Prof.ª Paula Alessandra Di Filippo (Doutora, Cirurgia Veterinária) - UENF
Orientadora

Dedico à minha mãe Arminda, ao meu irmão Rodrigo e ao meu namorado André. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

À Prof.ª Dr.ª Paula Alessandra Di Filippo, não apenas pela orientação desta, mas também pela amizade, disponibilidade, dedicação, paciência, confiança, apoio e oportunidade.

Às professoras Celia Raquel Quirino, Ana Barbara e Fernanda Antunes, pela valiosa contribuição na elaboração e finalização deste trabalho.

A Universidade Estadual do Norte Fluminense e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, pela oportunidade, apoio e incentivo na realização desta pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pelo apoio, confiança, credibilidade e financiamento integral a esta pesquisa.

À equipe de médicos veterinários que auxiliaram no desenvolvimento desta pesquisa. Obrigada pela disponibilidade, dedicação e comprometimento. Aos meus queridos colegas Marquinhos, Fran, Luiza, Larissa, Nathalia, Leke, Ítalo e Verônica.

Aos funcionários do Hospital Veterinário, em especial à Bel. Obrigada pela confiança, ajuda e amizade sem as quais tudo teria sido muito mais difícil.

Ao pessoal do LRMGA: Carol, Ana, Wilder, Miguel, Julia e, especialmente ao Junior, pela ajuda, paciência e amizade.

Ao meu melhor amigo, companheiro, cúmplice, príncipe, amor e namorado, André. Você me completa e me faz muito feliz, espero tê-lo ao meu lado por muitos e muitos anos.

A minha mãe e ao meu irmão, pelo exemplo de honestidade, perseverança, força, dedicação, alegria e amor. Amo vocês.

RESUMO

Para o procedimento de orquiectomia a associação de agentes anestésicos, visa o bem estar dos animais e segurança. Diferindo-se da anestesia geral onde se tem o estado de hipnose, a neuroleptoanalgesia pode resultar em sinergismo de forma que os efeitos sedativo e analgésico da associação são mais acentuados do que aqueles observados após a administração isolada de cada fármaco. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da infusão contínua (IC) de xilazina isolada e sua associação com butorfanol para analgesia, sedação e parâmetros cardiorrespiratórios de cavalos submetidos à orquiectomia em posição quadrupedal. Dezesseis cavalos não castrados foram distribuídos em dois grupos experimentais, com 8 animais cada, grupo XB; animais submetidos a orquiectomia através da sedação com xilazina (0,5mg/kg/IV) e butorfanol (0,036mg/kg/IV) administrados em bolus, seguido da infusão contínua (IC) de xilazina (0,35 mg/kg/hora/IV); grupo X: animais que receberam unicamente xilazina (0,5mg/kg/IV) na forma de bolus, seguido da IC do mesmo fármaco (0,35 mg/kg/hora/IV). Nos períodos pré (T0), trans (T5, T10, T20, T30 e T40 minutos) e pós-operatório (T120, T240 e T360 minutos) avaliou-se frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), tempo de preenchimento capilar (TPC), coloração da mucosa oral (CMO), saturação e oxihemoglobina (SPO2), pressão arterial não invasiva (PANI), pressão arterial invasiva (PAI), sedação, ataxia, analgesia e motilidade intestinal. O grau de sedação e ataxia foi maior do que o valor basal em ambos os tratamento, até o término da infusão contínua de xilazina no momento T40. No entanto a sedação e ataxia foram significativamente maior no grupo XB até 20 minutos da IC. Não houve diferença significativa entre os tratamentos nos valores de FC, f durante todo o período experimental. Houve diminuição significativa da f em relação aos valores basais dentro do grupo XB e X após a administração de xilazina até o término da orquiectomia (T40). A FC teve discreta redução logo após a administração do bolus de xilazina nos tratamentos (XB e X) nos cinco primeiros minutos. Comparando com o valor basal, não houve diferença estatística da PANI e PAI em nenhum dos momentos avaliados dentro de cada grupo, entretanto houve diferença estatística do valor da PAI comparando os tratamentos até 20 minutos após a infusão contínua. Nas condições do presente estudo, foi evidenciado que a infusão contínua de xilazina não alterou os parâmetros cardiovasculares, o grau de sedação e ataxia. A associação do bolus de butorfanol com a xilazina, não intensificou significativamente os efeitos cardiorrespiratórios ou alteração na motilidade intestinal, mas aumentou o grau de sedação e ataxia.

Palavras-chave: α_2 agonista, castração, cavalo, neuroleptoanalgesia, opióide

ABSTRACT

Neuroleptanalgesia may result on synergism in a way that sedative and painkiller effects of the association are higher than those observed after isolated administration of each drug. It is observed intense analgesis associated to relaxation, without conscience loss, unlike general anesthesia that results on hypnosis state. To orchiectomy procedures the anesthetic agents apropriation, wills the welfar and security of animals involved. The present research objects to evaluate continuous infusion (CI) efects on isolated xilazina or butorfanol association to analgesic, sedation and cardiorespiratory parameters on uncastreded horses submited to quadruped position during orchioctomy. Sixteen none castrated horse were divided in two experimental groups, with eight horses each, named XB group and X group, denominated that way, regarding the medication involved. Group XB; animals submited to orchioctomy through xilazina sedation (0,5 mg/kg/IV) e butorfanol (0,036 mg/kg/IV) administreded in bolus, followed by xilazina (0,35/kg/hour/IV) continuous infusion (CI); Group X: animals that only received xilazina (0,5mg/Kg/IV) on bolus form, followed by continuous infusion (CI) on the same drug (0,35 mg/kg/hour/IV). During the previous (T0), trans (T5, T10, T20, T30 e T40 minutes) and postoperative (T120, T240 e T360 minutes), were avaluated heart rate (HR), respiratory rate (f), capillary fullfilness time (CFT), Oral mucosal staining (OMS), saturation and oxihemoglobin (SPO_2), none invasive arterial pression (NIAP), invasive arterial pression (IAP), sedation, ataxia, analgesic and intestinal motility. The sedation and ataxia rate were bigger than basal values on bouth treatments, until the xilazina continuous infusion at T40 moment. However, sedation anda taxia were significantly higher at XB group until 20 minutes of CI. There were no significant diference among treatments on HR values, f throughout the experiment. There were significant decrease on f related to basal values on XB and X group after xilazina admnistration until the orchioctomy end (T40). HR had a discret reduction right after xilazina bolus admnistration on treatments (XB and X) on the first Five minutes. Comparing basal values, there wer no statitics diferences of NIAP and IAP on neither avaluated moments of each group. However there were statistics diferences on group comparissons, until 20 minutes after continuous infusion. On the conditions proposed by our research, were evidenced that continuous infusion did not altereded cardiovascular parameters, sedation and ataxia rates.Burtofanol bolus associated with xilazina did not increased significantly neither cardiorespiratory effects and intestinal motility alteration, but it had incresead sedation and ataxia rate.

Keywords: α_2 agonist Castration, neuroleptanalgesia, opioid

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Medianas da sedação e ataxia comparando-se os animais dos grupos XB e X.....38

Tabela 2. Média ± desvio-padrão, da FC, *f*, NPAS, NPAD, NPAM, IPAS, IPAD e IPAM, comparando os animais dos dois grupos, nos diferentes tempos do trans-operatório.....39

Tabela 3. Média ± desvio-padrão da motilidade intestinal, comparando ambos os grupos, nos diferentes momentos de avaliações.....41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Média ± desvio-padrão da frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (*f*) em cavalos após administração de bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora) (grupo XB) e bolus de xilazina (0,5mg/kg) seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora) (Grupo X).....33

Figura 2. Média ± desvio-padrão dentro de cada grupo: GXB: bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora); GX: bolus de xilazina (0,5mg/kg) seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora).....34

Figura 3. Média ± desvio-padrão da saturação de oxihemoglobina (SPO2), dentro do grupo XB: bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora).....35

Figura 4. Mediana ± desvio-padrão dos escores de sedação e ataxia dentro de ambos os grupos. GXB: bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora); GX: bolus de xilazina (0,5mg/kg) seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora).....37

Figura 5. Mediana ± desvio-padrão dos escores de sedação e ataxia comparando o grupo XB e grupo X. GXB: bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora); GX: bolus de xilazina (0,5mg/kg) seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora).....37

Figura 6. Mediana ± desvio-padrão da comparação de ambos os grupos no final do experimento. GXB: Bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora), realizado orquiectomia; GX: Bolus de xilazina (0,5mg/kg)n seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora), realizado orquiectomia.....41

ABREVIATURAS

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

IC – Infusão contínua

IV – Intravenoso

IM – Intramuscular

SC – Subcutâneo

VO – Via Oral

mg/kg – Miligramas por Kilo

mg/kg/hr – Miligramas por Kilo por hora mcg/kg – Microgramas por Kilo

NACL – Cloreto de Sódio

PVPI – Polivinilpirrolidona iodo tópica

CMO – Coloração de mucosa oral

FC – Frequência cardíaca

f – Frequência respiratória

TC – Temperatura Corporal

TPC – Tempo de Preenchimento Capilar

bpm – Batimentos por Minutos

mpm – Movimentos por Minutos

PT – Proteína

AST – Aspartato aminotransferase

GGT – Gama glutamiltransferase

CK – Creatina quinase

LDH – Lactato desidrogenase

FA – Fosfatase Alcalina

SPO_2 – Saturação de oxihemoglobina

PANI – Pressão arterial não invasiva

NPAS – Pressão arterial sistólica não invasiva

NPAM – Pressão arterial média não invasiva

NPAD – Pressão arterial diastólica não invasiva

PAI – Pressão arterial invasiva

IPAS – Pressão arterial sistólica invasiva

IPAM – Pressão arterial média invasiva

IPAM – Pressão arterial média invasiva

T0 – Trinta minutos antes da orquiectomia

T5 – Cinco minutos após bolus intravenoso inicial

T10 – Dez minutos após bolus intravenoso inicial

T20 – Vinte minutos após bolus intravenoso inicial

T30 – Trinta minutos após bolus intravenoso inicial

T40 – Quarenta minutos após bolus intravenoso inicial

T120 – Cento e vinte minutos após a orquiectomia

T240 – Duzentos e quarenta minutos após a orquiectomia

T360 – Trezentos e sessenta minutos após a orquiectomia

SUMÁRIO

CONSIDERAÇÕES GERAIS..... 12
1 INTRODUÇÃO..... 12
2 OBJETIVOS..... 13
2.2 OBJETIVO GERAL..... 13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... 13
3 REVISÃO DE LITERATURA..... 14
3.1 XILAZINA..... 14
3.2 BUTORFANOL..... 17
3.3 NEUROLEPTOANALGESIA..... 19
REFERÊNCIAS..... 21
EFEITO SEDATIVO E CARDIORRESPIRATÓRIO DA INFUSÃO CONTÍNUA DE XILAZINA 10% ASSOCIADO OU NÃO AO BUTORFANOL EM EQUINOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA..... 26
1 INTRODUÇÃO..... 26
2 MATERIAL E MÉTODOS..... 27
2.1 ANIMAIS..... 27
2.2 DESENHO EXPERIMENTAL..... 27
2.3 MONITORIZAÇÃO..... 28
2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA E INTERPRETAÇÃO DE DADOS..... 30
3 RESULTADO E DISCUSSÃO..... 31
4 CONCLUSÃO..... 42
REFERÊNCIAS..... 43

CONSIDERAÇÕES GERAIS

1 INTRODUÇÃO

A orquiectomia é um dos procedimentos cirúrgicos mais comumente realizados em equinos e, apesar de ser considerada uma cirurgia simples e rotineira, o potencial para complicações é alto. Quando a intervenção é realizada por médicos veterinários habilitados, diversas técnicas cirúrgicas e anestésicas são empregadas com a finalidade de minimizar as complicações pós-operatórias e os custos com o procedimento. Além disso, as cirurgias são comumente realizadas a campo (SILVA et al., 2006).

Para a realização da orquiectomia, os equinos podem ser posicionados em posição quadrupedal ou, ainda, decúbito dorsal ou lateral e submetido à anestesia geral. Contudo, é importante ressaltar que devido às particularidades anatômicas e fisiológicas, como o peso e o temperamento dos animais, há uma maior probabilidade de alterações pulmonares e efeitos indesejáveis no débito cardíaco e resistência vascular quando os procedimentos cirúrgicos são realizados com o animal em decúbito (MUIR; HUBBELL, 2009).

Dentre as vantagens da sedação com o equino na posição quadrupedal no que diz respeito à anestesia geral, destacam-se o menor risco de complicações relacionadas aos efeitos adversos dos anestésicos gerais e ao decúbito, como as miopatias e as neuropatias. Há ainda uma redução na mortalidade, um menor custo e menor depressão cardiorrespiratória (DONALDSON, 2008). As classes de fármacos, usualmente empregados na sedação dos equinos, são os fenotiazínicos, os opioides e os α_2 agonistas (BOSCAN et al., 2006).

A anestesia total intravenosa para procedimentos de curta à média duração apresenta grande importância para médicos veterinários de equinos que trabalham a campo. A associação farmacológica reduz os efeitos adversos e potencializa a ação analgésica e sedativa, promovendo, assim, uma anestesia segura e de qualidade (SANTOS et al., 2010).

Os fenotiazínicos são utilizados como pré-medicação anestésica e são eficazes como ansiolíticos. Contudo proporcionam um grau leve a moderado de sedação e o aumento na dose não intensifica a sedação. Por essa razão, é administrado em associação com outros fármacos (VIGANI; GARCIA-PEREIRA,

2014). Os α_2 agonistas, como a xilazina, são utilizados com o objetivo de produzir sedação sem a ocorrência de decúbito, permitindo que procedimentos mais simples sejam realizados com o animal em posição quadrupedal (HUBBELL, 2013). São fármacos que proporcionam intenso grau de sedação, analgesia e relaxamento muscular. Por sua vez, os opioides proporcionam analgesia, mas podem estar associados à excitação e redução na motilidade intestinal em equinos (BOSCAN et al., 2006).

2 OBJETIVOS

2.2 OBJETIVO GERAL

Estudar os efeitos cardiorrespiratórios e sedativos da infusão contínua de xilazina a 10% isoladamente ou em associação com o butorfanol em equinos submetidos à orquiectomia em posição quadrupedal.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos cardiorrespiratórios e eletrocardiográficos da infusão de xilazina isoladamente e xilazina associada ao butorfanol;
- Verificar se o uso concomitante do butorfanol e da xilazina reduz os efeitos adversos hemodinâmicos e respiratórios causados pela xilazina;
- Pesquisar se a associação xilazina e butorfanol intensifica os efeitos sedativos e analgésicos da xilazina; e
- Verificar se o protocolo com xilazina isoladamente e xilazina associada ao butorfanol promoverá analgesia e sedação suficientes para realização da orquiectomia em estação.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 XILAZINA

A xilazina foi o primeiro α_2 agonista utilizado por veterinários. Foi sintetizada na Alemanha ocidental em 1962 para ser utilizada como anti-hipertensivo em humanos, porém demonstrou efeitos sedativos potentes em animais (LEMKE, 2013). Em 1981, suas propriedades sedativas, analgésicas e músculo relaxantes foram relacionadas à estimulação de α_2 agonistas centrais (GAYNOR; MUIR III, 2009). Seus efeitos são considerados dose-dependente e podem ser revertidos imediatamente por meio do uso de antagonistas (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2013) como o atipamezole e a ioimbina (MUIR et al., 2007). Quimicamente é referida por 2 (2,6-dimetilfenilamino)-4H-5,6-di-hidro-1,3-cloridrato de tiazina (LEMKE, 2013).

Os agonistas α_2 são fármacos sintéticos que interagem com adrenoceptores do tipo α_2, os quais se encontram amplamente distribuídos em todos os tecidos corporais (NANNARONE et al., 2007). Os receptores α_2 são encontrados nas principais vias aferentes periféricas, nas terminações nervosas ao nível das lâminas superficiais do corno dorsal da medula espinhal e no tronco encefálico. Portanto, a administração de fármacos agonistas α_2, em qualquer uma dessas regiões, oferece a possibilidade de ação analgésica, que também pode ser sinérgica ou aditiva com outras classes de medicamentos (VALVERDE, 2010).

As diferenças entre os fármacos da mesma classe no que se refere à potência, eficácia e duração de efeito podem ser devido a sua seletividade variável para os receptores α_2 e α_1 adrenérgicos (relação α_2: α_1): xilazina (160:1), romifidina (200:1) e detomidina (260:1) (VIRTANEN, 1986).

Três subtipos distintos de adrenoceptores são reconhecidos, o α_2 A, α_2 B e α_2 C (GAYNOR; MUIR III, 2009). Os α_2 agonistas englobam sistemas de receptores dopaminérgicos, colinérgicos e serotoninérgicos que estão acoplados à proteína de ligação (proteínas G) e que atuam na transdução do sinal. O receptor α_2 A parece ter efeito sobre todas as respostas analgésicas, sedativo-

hipnóticas e de redução de quantidade de outros anestésicos, além de ações hipotensivas e de bradicardia. O aumento inicial da resistência vascular sistêmica parece ser mediado pelo subtipo α_2 B, com menor contribuição do subtipo α_2 A. O subtipo α_2 C vai mediar os efeitos hipotérmicos e de modulação da atividade dopaminérgica (GAYNOR; MUIR, 2009). Esses receptores são identificados em várias regiões do sistema nervoso, em plaquetas, alguns órgãos como fígado, rins, pâncreas, além de tecido adiposo e globo ocular, onde executam funções fisiológicas pré-determinadas (HAYASHI; MAZE, 1993; SAUNDERS; LIMBIRD, 1999).

A ação sedativa da xilazina se dá por ação dos receptores α_2 adrenérgicos do locus coeruleus e em outros grupos de células noradrenérgicas no bulbo e na ponte que vai hiperpolarizar a membrana nervosa, aumentando a condutância de potássio e inibindo a liberação de noradrenalina (CORMACK; ORME; COSTELLO, 2005) cuja intensidade depende do tipo de α_2 agonista utilizado (CHRISTOVÃO et al., 2006).

Os α_2 agonistas produzem sedação profunda em cavalos, sendo caracterizada por ptose do lábio inferior, abaixamento de cabeça, ataxia, sonolência e exposição do pênis. A resposta a estímulos externos e ao toque permanece, mesmo que diminuídos (ENGLAND; CLARKE, 1996, DOHERTY; VALVERDE, 2006; TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2013).

Adicionalmente o cavalo adota postura de abertura do quadrilátero de apoio e abaixamento de cabeça, permanecendo aparentemente indiferente aos estímulos externos, sendo que todas as doses indicadas para a espécie (0,5 – 1mg/kg) produzem ataxia (TAYLOR; CLARKE, 2009).

Os α_2 agonistas podem ser administrados por via intravenosa ou intramuscular, sendo o tempo de analgesia em torno de 15-30 minutos, mas a ação sedativa dura aproximadamente 1 a 2 horas (RUIZ-COLÓN et al., 2014), entretanto, outros autores relatam que o pico de sedação e de analgesia ocorre em cavalos após 15 min, perdurando por até 20-40 min após a administração de xilazina (TAYLOR; CLARKE, 2009).

Os agentes α_2 agonistas elevam a pressão arterial de forma transitória, que diminui nas fases subsequentes da sedação. A frequência cardíaca permanece abaixo do normal por cerca de 30 minutos, o débito cardíaco é reduzido e ocorre depressão respiratória discreta. Um efeito adverso preocupante em equino é a taquipneia. Além do aumento na frequência respiratória, o cavalo respira com dificuldade. As causas dessa ocorrência não são conhecidas (TAYLOR; CLARKE, 2009). Em humanos um estudo demonstrou a existência de um padrão irregular respiratório com curtos períodos de apneia (KARAASLAN et al., 2007). Ocorre ainda aumento no tônus vagal, podendo causar bloqueio atrioventricular de primeiro e segundo grau (PADDLEFORD, 2001).

A estimulação dos receptores α_2 agonistas presentes no plexo mioentérico inibe a liberação de acetilcolina, ocorrendo a inibição da atividade mioelétrica do intestino, tendo como consequência a diminuição da motilidade intestinal dos animais (MASSONE, 1999; TAYLOR; CLARKE, 2009). Pode ainda desencadear aumento no débito urinário (TAYLOR; CLARKE, 2009; LEMKE, 2013).

Os α_2 agonistas são amplamente utilizados para facilitar a realização de procedimentos clínicos e cirúrgicos em cavalos em posição quadrupedal (MUIR, 2009, LOVE et al., 2011a). Contudo, a ação destes fármacos pode resultar em analgesia insuficiente para realização de alguns procedimentos cirúrgicos, necessitando assim, da administração concomitante de opioides ou anestésicos locais (CARREGARO et al., 2007).

Os agonistas α_2 são fármacos eficazes para tratar a dor visceral, incluindo dores de origem no trato digestório (como em equinos com síndrome cólica), ainda que esse efeito possa mascarar a gravidade da doença ou até mesmo retardar a indicação da resolução cirúrgica (GAYNOR; MUIR III, 2009).

A duração da depressão cardiovascular causada por doses elevadas desses fármacos foi mais pronunciada e prolongada com a administração de detomidina e com menor efeito após o uso da xilazina (YAMASHITA et al., 2000)

Em um estudo em que foi utilizado xilazina na dose de 0,17mg/kg e amitraz diluído em emulsão lipídica na dose de 0,1mg/kg por via epidural em equinos em posição quadrupedal para avaliações dos efeitos clínicos e comportamentais, foi observado que o limiar nociceptivo foi mantido até 4 e 24 horas, respectivamente.

Contudo, efeitos adversos leves foram observados, comprovando-se a segurança dos referidos fármacos (GUIRRO et al., 2009).

3.2 BUTORFANOL

Os opioides são classificados de acordo com a atuação nos receptores, podendo ser considerados agonistas puros (morfina, fentanil, meperidina, tramadol), agonistas-antagonistas (butorfanol), agonistas parciais (buprenorfina) e antagonistas (naloxona) (ANDRADE, 2002). Ligam-se reversivelmente a receptores específicos no sistema nervoso central (SNC) e medula espinhal, alterando a percepção da dor e nocicepção. Os receptores μ são responsáveis pela ação analgésica mais potente, mas podem apresentar efeitos adversos como depressão respiratória, estimulação locomotora e alterações na motilidade intestinal. Outros receptores apresentam essas funções, mas com intensidade analgésica menor (TAYLOR; CLARKE, 2009). Adicionalmente os opioides reduzem a motilidade intestinal, já que estimulam a contração desordenada da musculatura lisa e a redução da atividade mioelétrica intestinal por inibição da acetilcolina do plexo mioentérico (FRANTZIDES et al., 1992). De modo geral os receptores opioides estão distribuídos em vários tecidos, incluindo trato gastrointestinal, cérebro, trato urinário, medula e vasos deferentes (MASSONE, 2008).

O butorfanol é um opioide sintético derivado do ópio. Trata-se de um agonista-antagonista e produz seus efeitos por meio de receptores específicos no SNC e sistema nervoso periférico (SNP) (GEISER, 1990; LAMONT, 2013). Exerce interações como agonista dos receptores κ e antagonista dos receptores μ, podendo ser utilizados para reverter os efeitos dos agonistas μ puros (TAYLOR; CLARKE, 2007), (LAMONT; MATHEWS, 2013). Os receptores κ têm ação de analgesia, sedação e efeitos no sistema nervoso central, existindo três subtipos k1, k2 e k3 (DOHERTY; VALVERDE, 2006). A duração dos efeitos varia entre 01 e 03 horas (LAMONT; MATHEWS, 2013), entretanto foi relatado que um único bolus tem duração da ação de 30 a 60 minutos (VIGANI; GARCIA-PEREIRA, 2014). Dessa forma, a sedação e analgesia do butorfanol são de curta duração, sendo necessária infusão contínua em equinos para manutenção do seu efeito sedativo (SELLON et al., 2001). Sua farmacocinética resulta em uma curva de

dose-resposta em forma de sino, apresentando efeito-teto, ou seja, aumentando continuamente a dose, a analgesia não será maior. Adicionalmente, a depressão respiratória também produz um efeito teto e doses maiores não causam maiores depressões respiratórias (LAMONT; MATHEWS, 2013).

O butorfanol é metabolizado no fígado e transformado em hidroxibutorfanol (90%) e norbutorfanol (10%) (VACHHARAJANI et al., 1996), ambos sem função analgésica aparente. A excreção ocorre por meio da urina (70%) e secreção biliar (11 a 14%) (LAMONT; MATHEWS, 2013). Apesar dos bons resultados descritos com o uso de opioides na espécie equina, ainda há restrições na utilização desses fármacos, principalmente devido aos seus efeitos adversos, como o aumento na atividade locomotora (MIRCICA et al., 2003), excitação, euforia (CORLETTO; RAISIS; BREARLEY, 2005), tremores musculares (CLARK; BLISSITT; CHASE-TOPPING, 2008) e redução na motilidade intestinal (LAMONT; MATHEWS, 2013). Em um estudo foi utilizado três doses de butorfanol (0,05; 0,1 e 0,15 mg/kg IV) e nas doses mais baixas foi observada excitação leve nos cinco primeiros minutos, caracterizado por movimentação de cabeça, olhos abertos e relinchos. Na dose mais alta, houve excitação pronunciada, pois além dos efeitos adversos das doses anteriores foi observada ataxia, a qual perdurou por aproximadamente 25 minutos (QUEIROZ-NETO et al., 2013). Houve redução na motilidade duodenal após uma hora da aplicação de xilazina associada ao butorfanol nas doses 0,5 mg/kg e 0,05 mg/kg, respectivamente (MERRITT, 1989).

A ativação dos receptores μ produz analgesia supraespinhal, depressão respiratória, euforia e dependência física, enquanto a ativação nos receptores κ produz analgesia medular, disforia, miose e sedação (GÓRNIAK, 2006). No entanto, quando os opioides são associados a fármacos sedativos, como os α_2 agonistas, a atividade excitatória decorrente da ativação central é suprimida (CORLETTO; RAISIS; BREARLEY, 2005). Não foram detectados sinais de excitação em cavalos submetidos à orquiectomia e medicados com butorfanol (0,1 mg/kg, IV) (LOVE et al., 2011b).

Em virtude de suas propriedades analgésicas, os opioides são bastante utilizados, mas são normalmente coadministrados juntamente com um α_2 adrenérgico. Tal associação é de uso comum em equinos, visando propiciar a contenção química para cirurgia com o cavalo em posição quadrupedal. Foram

comprovadas eficácia e segurança com a administração de opioide por infusão contínua. A associação de opioides com α_2 agonistas melhora e prolonga a sedação em comparação com a ação isolada destes fármacos (TAYLOR; CLARKE, 2007), (LAMONT; MATHEWS, 2013).

Adicionalmente, tem-se que a associação do opioide reduz as doses dos α_2 agonistas, possibilitando maior segurança do protocolo sedativo, pois os efeitos depressores cardiovasculares e respiratórias desses fármacos são dose-dependente (HUBBELL, 2013). Foi descrito ainda que, para obtenção de uma sedação profunda, as doses de xilazina e romifidina não são reduzidas, mesmo em associação com o butorfanol (RINGER et al., 2012). Na associação do butorfanol com α_2 agonistas a profundidade da sedação não é alterada, mas, sim, a confiabilidade dessa associação (BETTSCHART-WOLFENSBERGER et al., 2011).

A administração de buprenorfina (0,01mg/kg) na medicação pré-anestésica proporcionou analgesia pós-orquiectomia em póneis, não havendo efeitos colaterais (LOVE et al., 2013). O butorfanol diminui significativamente a concentração de cortisol plasmático e promove uma melhora nas características de recuperação anestésica em cavalos (MUIR, 2009).

O butorfanol é comumente usado na medicina equina, sendo considerado um analgésico seguro em cavalos adultos (SKARDA; MUIR, 2003). Causa mínimo efeito cardiovascular e respiratório (SELLON et al., 2001) e contribui para uma anestesia balanceada (CAURE; COUSTY; TRICAUD, 2010). Entretanto, o uso do butorfanol em cavalos com dor abdominal é controverso. Apesar de proporcionar uma analgesia visceral considerável, promove alterações gastrintestinais, diminuição da motilidade, redução da produção fecal, bem como alterações no comportamento, tais como excitação, aumento da atividade locomotora, tremores e ataxia (SKARDA; MUIR, 2003).

3.3 NEUROLEPTOANALGESIA

A neuroleptoanalgesia é um estado de tranquilização com intensa analgesia, sem perda da consciência e ausência da narcose, diferenciando-a, assim, da anestesia geral. São utilizados fármacos que bloqueiam seletivamente

mecanismos celulares, autônomos e endócrinos, ativados pelo estresse (TAYLOR, 1985; MASSONE, 1999). Observa-se um estado de depressão do sistema nervoso central, acompanhado de analgesia e relaxamento muscular (TAYLOR, 1985).

O decúbito prolongado não é uma posição natural para equinos, podendo desencadear efeitos indesejáveis como alteração do volume pulmonar, débito cardíaco, pressão e resistência vascular dos animais (MUIR; HUBBELL, 2009). Desse modo, para segurança do animal a associação de sedativos, analgésicos opioides e técnicas de anestesia local tem proporcionado a realização de procedimentos cirúrgicos de curta duração com equinos em posição quadrupedal (LOVE et al., 2011b).

Para a realização de procedimentos, em que o equino deva permanecer alerta, a neuroleptoanalgesia tem sido a principal e mais segura forma de contenção química (SILVA; STOPIGLIA, 2002). No entanto, alguns médicos veterinários se mostram resistentes ao uso da neuroleptoanalgesia em função dos efeitos adversos dos analgésicos opioides, como ocorreu em um estudo com equinos. Três minutos após a administração de xilazina (0,8 mg/kg IV), os animais receberam um bolus de remifentanil (0,0005mg/kg) e, em seguida, foram submetidos à infusão contínua de remifentanil (0,0225mg/kg/h) e de xilazina (0,65mg/kg/h). No pós-operatório foi observada diminuição na motilidade intestinal, excitação e aumento na atividade locomotora e, diante dos resultados, os autores não recomendaram o uso do referido protocolo (FUNCIA et al., 2016).

Excitação e redução na motilidade intestinal foram descritas também em cavalos que não foram submetidos a nenhum procedimento doloroso. Em razão disso, os opioides são administrados, geralmente, em associação com fármacos tranquilizantes/sedativos (LAMONT, 2008), tal como a xilazina. Frente ao contexto, a associação de xilazina com butorfanol diminui os efeitos adversos cardiovasculares e a ataxia de equinos (HUBBELL, 2013).

Em equinos, os principais fármacos utilizados em protocolos de neuroleptoanalgesia são os fenotiazínicos, os agonistas alfa-2 e os analgésicos opioides. Os fenotiazínicos têm sido amplamente substituídos por alfa-2 agonistas. Os fármacos da classe dos fenotiazínicos possuem efeito tranquilizante suave, ação anti-histamínica e causam exposição peniana em cavalos, sendo esse último efeito dose-dependente (LAMONT, 2008).

Para o procedimento de orquiectomia com o equino em posição quadrupedal, pode-se administrar um tranquilizante ou sedativo e realizar a infiltração de um anestésico local. Os agentes anestésicos normalmente utilizados são acepromazinha, xilazina, cloridrato de detomidina, tartarato de butorfanol, romifidina. Protocolos que fornecem efeitos sedativos e analgésicos confiáveis são cloridrato de detomidina (20-40mcg/kg), ou cloridrato de xilazina (0,3 – 0,5mg/kg) e tartarato de butorfanol (0,01 – 0,05mg/kg). Após a preparação cirúrgica da área, realiza-se a infiltração anestésica local (SEARLE et al., 1999). No entanto, a infusão contínua de agentes sedativos e fármacos anestésicos tem proporcionado níveis plasmáticos mais estáveis quando comparado com a técnica de bolus intermitente para esses mesmos agentes (WILSON et al., 2002), reduzindo o risco de sobre ou sub-dose, proporcionando, assim, melhor estabilidade cardiovascular (MILLER, 1994). Preconizam-se associações de agentes anestésicos, visando segurança e bem-estar aos animais (MOLL et al., 1995).

REFERÊNCIAS

ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. São Paulo: Rocca, 2002. p. 77–86.

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. et al. A clinical study on the effect in horses during medetomidine–isoflurane anaesthesia, of butorphanol constant rate infusion on isoflurane requirements, on cardiopulmonary function and on recovery characteristics. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 3, p. 186–194, 2011.

BOSCAN, P. et al. Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, n. 6, p. 992–997, 2006.

CARREGARO, A. B. et al. Effects of buprenorphrine on nociception and spontaneous locomotor activity in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 3, p. 246–250, 2007.

CAURE, S.; COUSTY, M.; TRICAUD, C. Effects of adding butorphanol to a balanced anaesthesia protocol during arthroscopic surgery in horses. **The Veterinary record**, v. 166, n. 11, p. 324–328, 2010.

CHRISTOVÃO, F. G. et al. Sedative and antinociceptive effects of romifidine and xylazine in Thoroughbred mares. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 6, p. 1030–1036, dez. 2006.

CLARK, L.; BLISSITT, K. J.; CHASE-TOPPING, M. E. The effects of morphine on the recovery of horses from halothane anaesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 1, p. 22–29, jan. 2008.

CORLETTO, F.; RAISIS, A. A.; BREARLEY, J. C. Comparison of morphine and butorphanol as pre-anaesthetic agents in combination with romifidine for field castration in ponies. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 1, p. 16–22, jan. 2005.

CORMACK, J.; ORME, R.; COSTELLO, T. The role of α2-agonists in neurosurgery. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 12, n. 4, p. 375–378, 2005.

DOHERTY, T.; VALVERDE, A. **Manual of Equine Anesthesia and Analgesia**. Oxford: Blackwell, 2006.

DONALDSON, L. Manejo de sedação e anestesia. In: **Manual de Anestesia e Analgesia em Equinos**. São Paulo: Roca, 2008. p. 193–234.

ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W. Alpha2 adrenoceptor agonists in the horse-Areview. **British Veterinary Journal**, v. 152, n. 6, p. 641–657, 1996.

FRANTZIDES, C. T. et al. Morphine effects on human colonic myoelectric activity in the postoperative period. **The American Journal of Surgery**, v. 163, n. 1, p. 144–149, 1992.

FUNCIA, J. P. et al. Journal of equine veterinary science preliminary results of behavioral and cardiopulmonary effects of a constant rate infusion of remifentanil – xylazine for sedation in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 37, p. 49–53, 2016.

GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. **Manual de controle da dor em medicina veterinária**. São Paulo: Medvet, 2009.

GEISER, D. R. Chemical restraint and analgesia in the horse. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, p. 495–512, 1990.

GÓRNIAK, S. L. Hipoanalgésicos e neuroléptoanalgesia. In: **Farmacologia aplicada à medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006. p. 176–184.

GUIRRO, E. C. B. P. et al. Injeção epidural preventiva de xilazina ou amitraz, em eqüinos: efeito antinociceptivo. **Ciência Rural**, p. 104–109, 2009.

HAYASHI, Y.; MAZE, M. Alpha-2 adrenoreceptor agonist and anesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 71, p. 108–118, 1993.

HUBBELL, J. A. E. Equinos. In: **Lumb e Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 780–792.

KARAASLAN, K. et al. Comparison of dexmedetomidine and midazolam for monitored anesthesia care combined with tramadol via patient-controlled analgesia in endoscopic nasal surgery: A prospective, randomized, double-blind, clinical study. **Current Therapeutic Research**, v. 68, n. 2, p. 69–81, 2007.

LAMONT, L. Farmacologia dos agentes usados em anestesia de equinos. In: **Manual de Anestesia e Analgesia em Equinos**. São Paulo: Roca, 2008. p. 272–282.

_____; MATHEWS, K. A. Opioides, Anti-inflamatórios não esteroidais e Analgésicos Adjuvantes. In: **LUMB AND JONES. Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 270–282.

LEMKE, K. A. Anticolinérgicos e sedativos. In: **Lumb e Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2013. p. 240–246.

LOVE, E. J. et al. Assessment of the sedative effects of buprenorphine administered with 10 g/kg detomidine in horses. **Veterinary Record**, v. 168, n. 14, p. 379–379, 9 abr. 2011a.

_____ et al. Assessment of the sedative effects of buprenorphine administered with 20 g/kg detomidine in horses. **Veterinary Record**, v. 168, n. 15, p. 409–409, 16 abr. 2011b.

LOVE, E. J. et al. Postcastration analgesia in ponies using buprenorphine hydrochloride. **The Veterinary record**, v. 172, p. 635, 2013.

MASSONE, F. Miorrelaxantes. In: **Anestesiologia Veterinária Farmacologia e Técnicas**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1999. p. 85–95.

_____. **Anestesiologia Veterinária, Farmacologia e Técnicas**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2008.

MERRITT, A. M.; CAMPBELL-THOMPSON, M. L. L, LOWREY, S. Effect of xylazine treatment on equine proximal gastrointestinal tract myoelectrical activity. **American Journal of Veterinary Research**, v. 50, p. 945–949, 1989.

MILLER, D. R. Intravenous infusion anesthesia and delivery devices. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 41, n. 7, p. 639–652, 1994.

MIRCICA, E. et al. Problems associated with perioperative morphine in horses: a retrospective case analysis. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, n. 3, p. 147–155, jul. 2003.

MOLL, H. D. et al. A survey of equine castration complications. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 15, n. 12, p. 522–526, 1995.

MUIR, W. W. Anxiolytics, Nonopioid Sedative-Analgesics, and Opioid Analgesics. In: **Equine anesthesia:** monitoring and emergency therapy. 2. ed. St. Louis: Saunders, 2009. p. 185–209.

_____ et al. **Handbook of veterinary Anesthesia**. 4. ed. United States of America: Mosby, 2007.

_____; HUBBELL, J. A. E. **Equine Anesthesia Monitoring and Emergency Therapy**. 2. ed. St. Louis: Saunders, 2009.

NANNARONE, S. et al. The use of alpha-2 agonists in the equine practice: Comparison between three molecules. **Veterinary Research Communications**, v. 31, n. SUPPL. 1, p. 309–312, 2007.

PADDLEFORD, R. R. **Manual de Anestesia em pequenos Animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2001.

QUEIROZ-NETO, A. et al. Behavioral and antinociceptive effects of alfentanil, butorphanol, and flunixin in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 33, n. 12, p. 1095–1100, 2013.

RINGER, S. K. et al. Development of a xylazine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 1, p. 1–11, 2012.

RUIZ-COLÓN, K. et al. Xylazine intoxication in humans and its importance as an emerging adulterant in abused drugs: A comprehensive review of the literature. **Forensic Science International**, v. 240, p. 1–8, 2014.

SANTOS, P. S. P. et al. Anestesia total intravenosa (ati) para herniorrafias umbilicais em bezerros. **Revista Brasileira de Veterinária e Zootecnia**, v. 17, n. 1, p. 54–61, 2010.

SAUNDERS, C.; LIMBIRD, L. E. Localization and trafficking of α2-adrenergic receptor subtypes in cells and tissues. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 84, n. 2, p. 193–205, 1999.

SEARLE, D. et al. Equine castration: review of anatomy, approaches, techniques and complications in normal, cryptorchid and monorchid horses. **Australian veterinary journal**, v. 77, n. 7, p. 428–434, 1999.

SELLON, D. C. et al. Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or continuous intravenous infusion in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 2, p. 183–189, 2001.

SILVA, L. A. F. da et al. Emprego da abraçadeira de náilon na orquiectomia em equinos. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 3, p. 261–266, 2006.

SILVA, L. C.; STOPIGLIA, A. J.; T, F. D. Técnica de biópsia hepática em eqüino por laparoscopia hepatic biopsy in horses by laparoscopy. **Ciência Rural**, v. 32, n. 3, p. 459–465, 2002.

SKARDA, R. T.; MUIR, W. W. Comparison of electroacupuncture and butorphanol on respiratory and cardiovascular effects and rectal pain threshold after controlled rectal distention in mares. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 2, p. 137– 144, 2003.

TAYLOR, P. M. Chemical restraint of the standing horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 17, p. 269–273, 1985.

_____; CLARKE, K. W. Analgesia. In: **Manual de Anestesia em Equinos**. São Paulo: Roca, 2009. p. 105–122.

_____; CLARKE, K. W. Sedation and Premedication. In: **Handbook of Equine Aneaesthesia**. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 2007. p. 17–32.

TRANQUILLI, W.; THURMON, J.; GRIMM, K. A. **Lumb e Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Editora Roca, 2013.

VACHHARAJANI, N. N. et al. The absolute bioavailability and pharmacokinetics of butorphanol nasal spray in patients with hepatic impairment. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 60, n. 3, p. 283–294, set. 1996.

VALVERDE, A. Alpha-2 Agonists as Pain Therapy in Horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, n. 3, p. 515–532, 2010.

VIGANI, A.; GARCIA-PEREIRA, F. L. Anesthesia and analgesia for standing equine surgery. **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, v. 30, n. 1, p. 1– 17, 2014.

VIRTANEN, R. Antinociceptive activity and mechanism of action of detomidine. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 9, n. 3, p. 286–292, 1986.

WILSON, D. et al. Retrospective analysis of detomidine infusion for standing chemical restraint in 51 horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 29, n. 1, p. 54–57, 2002.

YAMASHITA, K. et al. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. **The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science**, 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11073071>. Acesso em: 10 jan. 2017, 16:30:30

EFEITO SEDATIVO E CARDIORRESPIRATÓRIO DA INFUSÃO CONTÍNUA DE XILAZINA 10% ASSOCIADO OU NÃO AO BUTORFANOL EM EQUINOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA

1 INTRODUÇÃO

A orquiectomia é uma das técnicas cirúrgicas mais realizadas em equinos e visa, principalmente, eliminar o comportamento de garanhão dos animais não destinados à reprodução, facilitando o manejo (MOLL et al., 1995).

Algumas complicações podem ocorrer devido ao efeito dos anestésicos gerais sobre o sistema respiratório e pelo posicionamento de decúbito, entre elas: hipotensão, hipoxemia, miosite, paralisia nervosa (MUIR; HUBBELL, 2009). Para evitar tais complicações muitos procedimentos menores podem ser realizados com sucesso no cavalo em posição quadrupedal adequadamente contido e sedado (MUIR, 2009).

Os α_2 agonistas, como a xilazina, são utilizados com o objetivo de produzir sedação sem a ocorrência de decúbito, permitindo assim que procedimentos mais simples sejam realizados com o animal em posição quadrupedal (HUBBELL, 2013). São fármacos que proporcionam intenso grau de sedação, analgesia e relaxamento muscular (MASSONE, 1999).

Os agentes opioides são frequentemente utilizados concomitantes aos α2-agonistas, cuja associação aumenta os efeitos clínicos e diminui os efeitos secundários em comparação com o uso individual dos mesmos fármacos drogas (BOSCAN et al., 2006, CARREGARO et al., 2007). Os opioides com propriedades agonista-antagonista são preferidos na prática clínica dos equinos, sendo butorfanol bastante utilizado (CORLETTO; RAISIS; BREARLEY, 2005).

Não foram encontrados estudos referentes ao emprego da xilazina em associação ao butorfanol por meio de infusão intravenosa. A associação de butorfanol possivelmente acarretará uma menor taxa de infusão da xilazina, o que, por sua vez, poderá diminuir a intensidade dos efeitos hemodinâmicos e respiratórios pertinentes aos α_2 agonistas. Além disso, os efeitos sedativos e analgésicos seriam potencializados, apresentando maior ou igual duração e nível de sedação e analgesia.

Diante do exposto, o objetivo com este trabalho foi o de avaliar o efeito analgésico e cardiorrespiratório da infusão contínua de xilazina a 10% ou em associação com o butorfanol em equinos submetidos à orquiectomia em posição quadrupedal. A viabilidade do uso de tais protocolos anestésicos para a realização dos procedimentos de orquiectomia também foi avaliada.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 ANIMAIS

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UENF) sob número de protocolo 327/2016. Foram utilizados 16 cavalos não castrados com 358,62±45,57kg de peso corporal, 4,99±2,63 anos de idade e sem raça definida (SRD). Os animais foram considerados saudáveis, baseados no exame clínico, hemograma e análise bioquímica de funcionalidade hepática, renal e avaliação musculoesquelética. Durante todo o período experimental, os cavalos permaneceram em baias individuais e receberam dieta à base de tifton (Cynodon ssp.), água e suplemento mineral —*ad libitum*‖. Antes do procedimento cirúrgico de orquiectomia os animais foram submetidos ao jejum sólido de 12 horas e não houve restrição ao acesso à água. Os animais foram contidos em brete. Ato contínuo, um cateter (14G) foi posicionado na jugular esquerda para administração dos fármacos escolhidos.

2.2 DESENHO EXPERIMENTAL

Os animais foram separados aleatoriamente em 2 grupos com 8 animais cada. Um grupo de animais recebeu bolus de xilazina em associação com butorfanol (XB), e o outro grupo recebeu apenas xilazina (X). No grupo XB os animais receberam xilazina (0,5mg/kg, Xilazin, Syntec, Santana de Parnaíba, São Paulo, Brasil) e butorfanol (0,036mg/kg, Torbugesic, Fort Dodge, São Paulo, Brasil) em bolus, ambos pela via intravenosa (IV), seguida de infusão contínua de xilazina na dose de 0,35mg/kg/hora. Nos animais do grupo X foi administrado xilazina (0,5mg/kg) em bolus pela via intravenosa (IV), seguida de infusão contínua de xilazina na dose de 0,35mg/kg/hora. Em ambos os grupos a infusão

contínua foi mantida até o término da orquiectomia (aproximadamente 40 minutos).

Em todos os animais a infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora) teve início imediatamente após o término da administração dos bolus referentes a medicações pré-anestésicas. A infusão foi realizada por meio de uma bomba de infusão (Mindray SK 600 II, China) e foi cessada ao final do procedimento de orquiectomia (tempo médio de 40 minutos). Três minutos após a administração da medicação pré-anestésica procedeu-se a infiltração anestésica da pele escrotal (linha de incisão) e cordões espermáticos, utilizando-se cloridrato de lidocaína 2% sem vasoconstritor (10 ml intratesticular e 10 ml na linha de incisão, Lidovet, Bravet, Rio de Janeiro, Brasil). Dez minutos após, realizou-se a orquiectomia de ambos os testículos, seguindo-se rigorosamente os preceitos da técnica cirúrgica descrita por May e Moll (2002).

No pós-operatório imediato os animais receberam flunixim meglumine (Banamine, Bayer) na dose de 1,1mg kg, IV, a cada 24h, por cinco dias para os animais dos dois grupos experimentais.

2.3 MONITORIZAÇÃO

Foram avaliadas frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), tempo de preenchimento capilar (TPC), coloração da mucosa oral (CMO), saturação de oxihemoglobina (SPO_2), pressão arterial não invasiva, pressão arterial invasiva, sedação, altura de cabeça, ataxia e motilidade intestinal.

A FC (bpm) foi mensurada por meio de auscultação com estetoscópio durante um minuto, a f por meio da contagem do movimento respiratório do gradil costal durante um minuto (mpm). Por meio da pressão digital realizada sobre a mucosa oral, foi avaliado o TPC (seg.). A coloração da mucosa oral foi classificada em hipocorada (1), normocorada (2) e hipercorada (3) (MOORE, 2006).

Por meio de um monitor multiparamétrico (Digicare LifeWindow LW9x Vet, Estados Unidos), fez-se a avaliação da saturação de oxihemoglobina (SPO_2), acoplando o sensor no lábio inferior dos equinos. Foi feita a avaliação do traçado eletrocardiográfico (ECG) utilizando eletrodos do tipo jacaré, fixados diretamente

na pele do animal, fazendo-se necessário o uso de álcool para permitir melhor condução do estímulo elétrico. Foram registradas sete derivações eletrocardiográficas em cada animal (derivações I, II, III, aVR, aVL e aVF), sendo a derivação II escolhida para análise. A pressão arterial não invasiva (PANI) foi aferida por meio de um manguito posicionado na base da cauda. A pressão arterial invasiva (PAI) foi aferida na artéria facial transversa, por meio de um cateter (20 G) introduzido no sentido contrário ao fluxo sanguíneo.

O grau de sedação foi classificado por meio de uma escala subjetiva de 0 a 3, sendo 0= sem sedação; 1= sedação leve com cabeça ligeiramente baixa; 2= sedação moderada, com abaixamento de cabeça abaixo do manúbrio e resposta normal ou reduzida ao estímulo auditivo e 3= sedação intensa, com abaixamento de cabeça abaixo do manúbrio e mínima ou nenhuma resposta ao estímulo auditivo. A altura da cabeça foi medida a partir do lábio inferior até o chão com um hipômetro, posicionado na posição vertical no tronco de contenção (SOUZA et al., 2012).

O grau de ataxia também foi avaliado através de uma escala subjetiva, sendo 0= nenhuma ataxia aparente; 1= ataxia leve, animal estável, mas balança discretamente; 2= ataxia moderada, o animal balança e se apoia frequentemente no tronco de contenção; e 3= ataxia intensa, o animal balança e se apoia no tronco constantemente, cruza membros torácicos e/ou pélvicos podendo flexioná-los na articulação do carpo ou tarso (SOUZA et al., 2012).

A motilidade intestinal foi avaliada por meio da auscultação abdominal, dividida em quatro quadrantes: dorsal direito e esquerdo e ventral direita e esquerda. Seguem: 0 - ausência de ruídos; 1 - leve; 2 - moderado; 3 normal; 4 - aumentado. A auscultação dos quatro quadrantes será de um minuto por quadrante, com pequeno intervalo entre eles (SINGH et al., 1997).

No período pré-operatório as avaliações foram realizadas 30 minutos antes da cirurgia (T0). Durante o trans-operatório os parâmetros foram avaliados 5 (T5), 10 (T10), 20 (T20), 30 (T30) e 40 minutos (T40) após a administração do bolus inicial. No pós-operatório as avaliações foram feitas aos 120 (T120), 240 (T240) e 360 minutos (T360) após o término da orquiectomia. Os parâmetros avaliados nos respectivos momentos foram: pré-operatório: FC, *f,* TPC, CMO, e motilidade

intestinal; trans-operatório: FC, *f,* TPC, CMO, SPO_2, pressão arterial, altura de cabeça, sedação e ataxia; pós-operatório: FC, *f* e motilidade intestinal.

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA E INTERPRETAÇÃO DE DADOS

Todos os dados obtidos foram corrigidos pelo teste de Bartlett. As variáveis obtidas foram confrontadas estatisticamente por meio de provas paramétricas, entre os momentos dentro dos grupos e entre grupos, utilizando-se para tal a análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de comparação múltipla de médias Newmann Keuls.

Para as variáveis paramétricas, foi utilizado o teste t de Student. Para as variáveis não paramétricas foi feita a mediana dos escores, ANOVA e realizado post teste de Newmann Keuls. Foi estabelecido grau de confiabilidade de 95% ($p<0,05$).

Para a análise de variáveis quantitativas foi feita a Análise de Variância (ANOVA) two-way, com posterior teste de média Duncan ou Kruskal-Wallis, dependendo de cada caso, respeitando-se um $p<0,05$ (95% de confiabilidade).

Para a análise das variáveis qualitativas, foram feitos os seguintes testes:

- Mann – Whitney: produzindo comparações múltiplas (2 a 2) entre os grupos, observando onde estão as diferenças.
- Friedman: análise, dentro de cada grupo, de tempo em tempo, em relação aos dados obtidos comparando com outras variáveis.
- Wilcoxon: comparações múltiplas (2 a 2), dentro de cada grupo, em relação aos dados obtidos com outras variáveis.

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

A combinação de α_2 agonista e opioide é usada para procedimentos em posição quadrupedal, que causem dor em cavalos, como a orquiectomia (SEO et al., 2011).

Não houve diferença estatística (P>0,05) na variável FC dentro de cada grupo durante todo o momento experimental (T5, T10, T20, T30, T40, T120, T240 e T360) comparando com o valor de base (T0). No entanto, logo após a administração do bolus inicial, foi observada na auscultação no momento T5 uma discreta diminuição na FC do grupo XB (30,07±9,83bpm) enquanto, do grupo X (27,75±5,74bpm), aumentou discretamente, mantendo-se elevada no pós-operatório (T120, T240 e T360), como pode ser visualizado na Figura 1.

Resultados semelhantes foram obtidos por Souza et al. (2012) em cavalos submetidos à infusão contínua isolada de xilazina ou em associação com a lidocaína. Observaram que a FC diminuiu de 15% a 20% após a administração de xilazina, em ambos os protocolos. Outro estudo também verificou a mesma cinética com relação à FC, ou seja, houve redução na FC após a administração de xilazina (1 mg/kg, IV) e de romifidina (80 µg/kg, IV) e aumento gradual, da referida variável, durante a infusão contínua de xilazina (0,69 mg/kg/hora) e de romifidina (30 µg/kg/hora), respectivamente (RINGER et al., 2012).

Os achados evidenciam a ação do α_2 agonista, como a xilazina, o qual promove bradicardia em equinos (BRYANT; CLARKE; THOMPSON, 1996; TAYLOR et al., 2014). Adicionalmente, causam acentuada redução no débito cardíaco (MUIR; SKARDA; SHEEHAN, 1979), estando relacionada à redução da FC (MUIR, 2009). Embora o mecanismo não esteja completamente esclarecido, os efeitos cardiovasculares causados pela administração dos α_2 agonistas parecem resultar da redução do tônus simpático e aumento do tônus parassimpático (MUIR, 2009; RINGER et al., 2012). O aumento na atividade parassimpática parece ocorrer de origem reflexa, em resposta ao aumento inicial da pressão arterial, o qual resulta da ação do fármaco sobre receptores α_1 e α_2 vasculares, causando vasoconstrição e aumento na resistência vascular sistêmica, bem como aumento da sensibilidade dos barorreceptores. Já a redução

no tônus simpático se deve à redução na concentração de catecolaminas circulantes (MUIR, 2009).

Na avaliação eletrocardiográfica, não foram observadas arritmias nos animais dentro dos momentos avaliados (T5, T10, T20, T30 e T40), embora estas sejam consideradas normais em equinos em repouso e após a administração de xilazina, como relatado por Patteson (1996). Estudos demonstraram que o bloqueio átrio-ventricular foi mais persistente em cavalos que receberam detomidina, especialmente quando administrada em doses elevadas (YAMASHITA et al., 2000).

Houve diminuição ($P<0,0001$) na f nos animais do grupo XB (9,13±1,88mpm) e grupo X (10,25±3,57mpm). A frequência respiratória permaneceu abaixo (valor de P) dos valores basais (T0) nos animais de ambos os grupos no trans-operatório (T5, T10, T20, T30 e T40). No entanto, permaneceu dentro dos limites de normalidade para a espécie, aproximando-se do valor base, nos momentos T120, T240 e T360 do pós-operatório (Figura 1).

A administração de α_2 agonista reduz a f em cavalos (MUIR; SKARDA; SHEEHAN, 1979). Entretanto, esta depressão respiratória não parece ser uma preocupação em cavalos conscientes (MUIR, 2009), e são acompanhadas do aumento do volume corrente, mantendo a ventilação alveolar e os valores dos gases sanguíneos arteriais relativamente constantes (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2013). A respiração é deprimida, mas o efeito é quase sempre discreto, caso outras substâncias não sejam coadministradas ou a anestesia seja induzida (HUBBELL, 2013). Segundo Nyman et al. (2009), fatores pulmonares podem ter contribuído para o comprometimento da troca gasosa pulmonar em cavalos sedados com detomidina (0,02 mg/kg) e butorfanol (0,025 mg/kg). Adicionalmente, o opioide também causa certa depressão respiratória, por ativação de receptores específicos, agindo no centro respiratório no tronco cerebral, porém existe maior probabilidade de depressão respiratória grave e hipercapnia em animais submetidos à anestesia geral, se comparados com animais que estão sob sedação (LAMONT; MATHEWS, 2013).

Não houve diferença ($P>0,05$) nos parâmetros cardiopulmonares (FC e f) entre os tratamentos (Tabela 2). A média dos valores da f nos momentos T5, T10 e T20 foram discretamente menores nos animais do grupo XB, em relação ao

grupo X, possivelmente pela associação da xilazina com o butorfanol, já que os opioides potencializam a depressão respiratória quando associados a um α_2 agonista (CLARKE; ENGLAND; GOOSSENS, 1991). Porém, apesar das alterações verificadas, os valores permaneceram dentro dos limites de normalidade para a espécie.

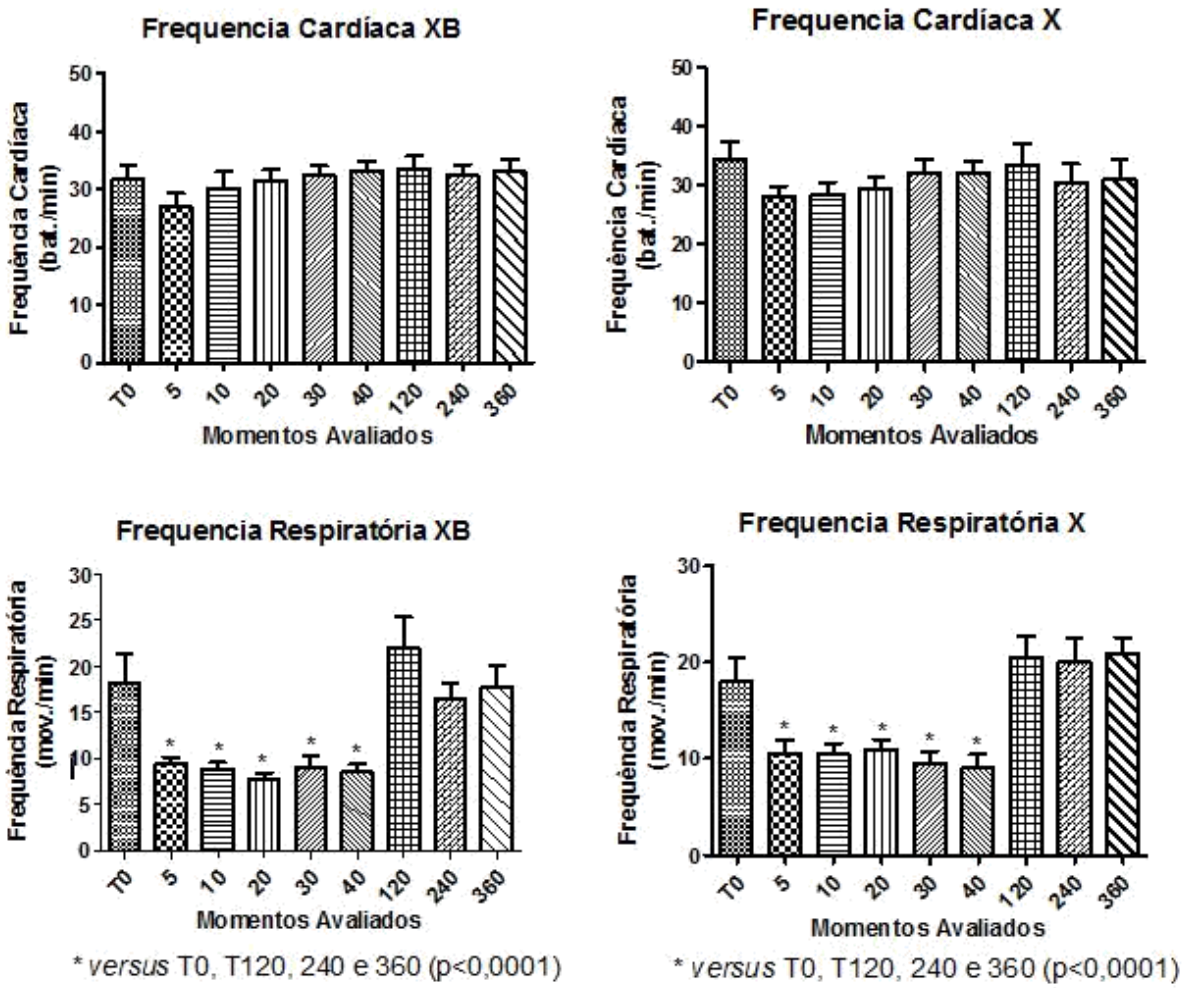

Figura 1. Média ± desvio-padrão da frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (*f*) em cavalos após administração de bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg) (grupo XB), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora) e bolus de xilazina (0,5mg/kg) (grupo X) seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora). As avaliações iniciaram 5 minutos após o início da infusão contínua (IC) de xilazina. As mensurações nos tempos de T10, T20, T30 e T40 foram realizadas durante a IC de xilazina. Nos momentos T120, T240 e T360, após o término da cirurgia. Dentro de cada grupo de tratamento: colchetes que seguem o símbolo (*) indicam os pontos de tempo que são significativamente diferentes (P <0,0001).

Os valores encontrados para a PANI foram inferiores aos de PAI (Figura 3) em ambos os tratamentos e em todos os momentos de avaliação no tras-operatório (T5, T10, T20, T30 e T40). Esses resultados podem ter ocorrido

devido a interferências no momento da aferição. Dentre os fatores que podem causar interferências destacam-se a circunferência do manguito, os movimentos respiratórios dos animais durante ato operatório (HATZ et al., 2015), assim como a presença de pelos grossos no local de aferição (KITTLESON; OLIVIER, 1983). Tais assertivas foram corroboradas por Branson, Wagner-Mann e Mann (1997), os quais obtiveram diferentes resultados de PANI em cavalos com ou sem tricotomia dos pelos da cauda, local de escolha para colocação do manguito de pressão em animais em posição quadrupedal. A movimentação dos animais durante o procedimento cirúrgico e o efeito da alteração hemodinâmica causada pela xilazina (HATZ et al., 2015; TÜNSMEYER et al., 2015) também podem ter contribuído para os resultados encontrados no presente estudo.

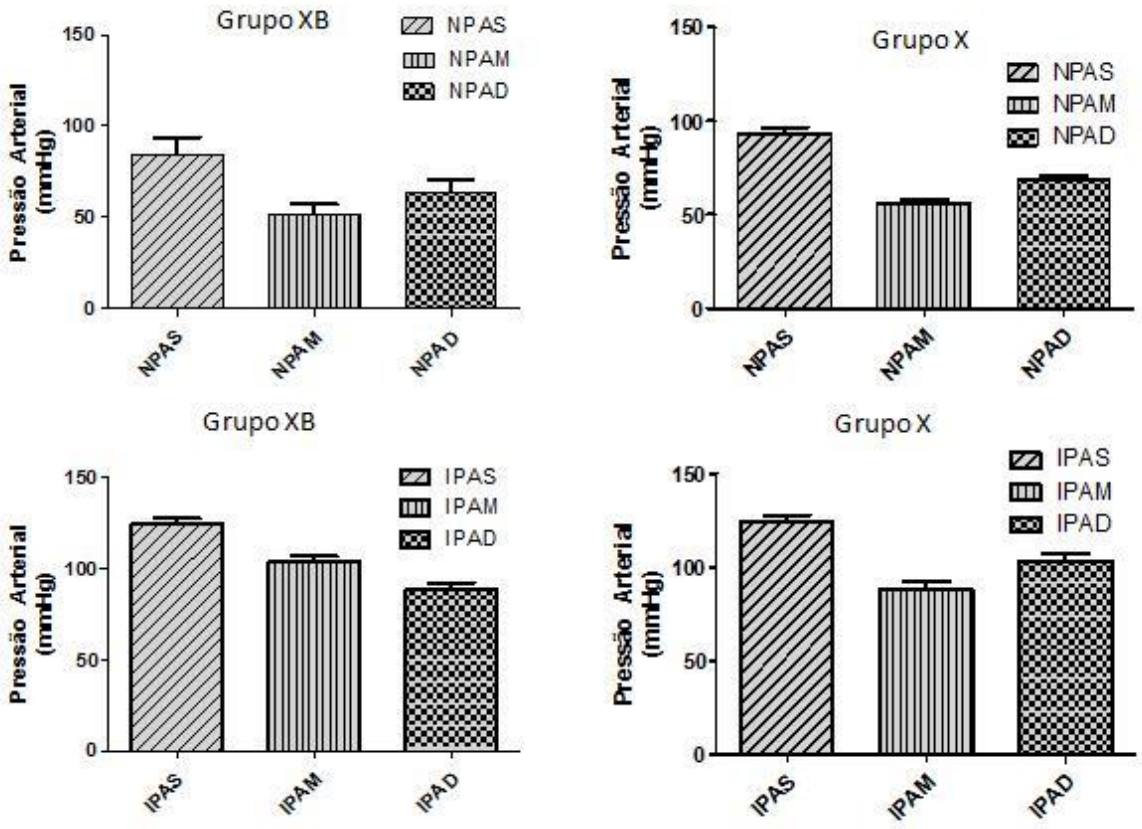

Figura 2. Média ± desvio-padrão dentro de cada grupo: GXB: bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora); GX: bolus de xilazina (0,5mg/kg) seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora). NPAS: pressão arterial sistólica não invasiva; NPAD: pressão arterial diastólica não invasiva; NPAM: pressão arterial média não invasiva; IPAS: pressão arterial sistólica invasiva; IPAD: pressão arterial diastólica invasiva e IPAM: pressão arterial média invasiva.

Na comparação entre grupos, nos momentos T5, T10, T20, T30 e T40, não houve diferença (P>0,05) para as variáveis da PANI. No entanto, foi observada diferença (P<0,05) entre os tratamentos para as variáveis IPAM e IPAD nos momentos T5, T10 e T20. Similarmente ocorreu em outro estudo. Após a administração intravenosa de xilazina em cavalos, houve um aumento inicial na pressão arterial, seguida de uma queda gradual ao longo de 15-20 minutos (ENGLAND; CLARKE, 1996a). A dor pode resultar em alteração no volume sistólico, a qual pode ser responsável pela grande variação da pressão sistólica e os efeitos autonômicos também podem explicar as variações observadas nas pressões diastólica e média (KITTLESON; OLIVIER, 1983). No presente estudo, possivelmente a pós-carga dos animais do grupo X foi maior, resultando em maior resistência vascular periférica, quando comparado ao grupo XB (Tabela 2).

Não houve diferença (P>0,05) para a SPO2 entre os animais do grupo XB (Figura 3). A aferição não foi possível nos animais do grupo X. Os cavalos do grupo X permaneceram mais reativos durante o trans-operatório (T5, T10, T20, T30 e T40), impossibilitando essa mensuração.

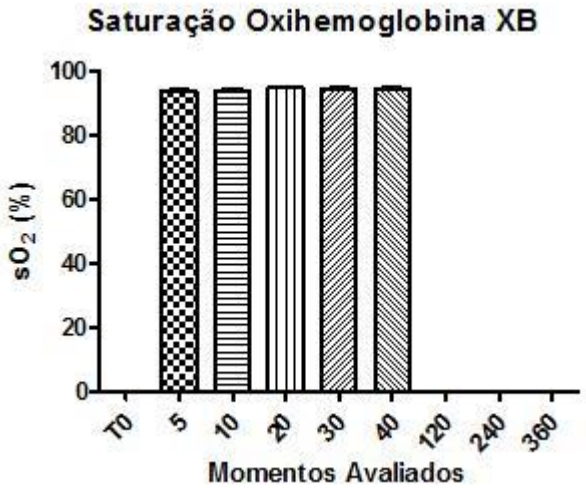

Figura 3. Média ± desvio-padrão da saturação de oxihemoglobina (SPO2), dentro do grupo XB: bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora). As avaliações iniciaram 5 minutos após o início da infusão contínua (IC) de xilazina. As mensurações nos tempos de T10, T20, T30 e T40 foram realizadas durante a IC de xilazina.

Houve diferença (P<0,05) no grau de sedação e ataxia entre os animais dos grupos XB e X, nos momentos T5, T10 e T20 (Tabela 1).

Nos animais do GXB, a sedação e ataxia foram classificadas em grau moderado nos T5, T10 e T20 e em grau leve nos momentos T30 e T40.

Entretanto, nos animais do grupo X a ataxia e sedação foram consideradas leves em todos os momentos do trans-operatório (T5, T10, T20, T30 e T40). Os achados devem-se, provavelmente, ao efeito da xilazina que, em equinos, apresentam ação curta, e seus efeitos, segundo Clarke, England e Goossens (1991), são menos intensos do que o de outros α_2 agonistas.

Os opioides (agonistas μ ou κ) atuam sinergicamente com os α_2 agonistas, melhorando a analgesia (ENGLAND; CLARKE, 1996, CORLETTO; RAISIS; BREARLEY, 2005) e equilibrando a sedação (ENGLAND; CLARKE, 1996b). Tal sinergismo pode ter contribuído para os dados apresentados pelos animais do GXB (Figura 4 e 5), pois a ação do butorfanol potencializa a ação sedativa da xilazina, como descrito por Muir e Robertson (1985). Resultados semelhantes foram observados após a administração de detomidina (10μg/kg) associada à buprenorfina (5 μg/kg) em cavalos submetidos a procedimentos clínicos diversos (TAYLOR et al., 2014). No entanto, apesar da intensificação da sedação ser benéfica, a coadministração de fármacos que possuem propriedades analgésicas e/ou sedativas, como os opioides, aumentam as chances do cavalo vir a decúbito durante ato operatório (LOVE et al., 2011, RINGER et al., 2012). Cinco dos dez cavalos que receberam xilazina associada ao butorfanol vieram a decúbito de forma inesperada em estudo realizado por Ringer et al. (2012). De acordo com estes autores, para que a sedação seja mantida de forma eficaz, deve-se administrar, de forma contínua e/ou isolada, 0,65 mg/kg/hora de xilazina. Quando esta for associada ao butorfanol, sua taxa de infusão deve ser reduzida pela metade.

Outros estudos demonstram que a dose de infusão contínua da xilazina de 0,40 mg/kg/h foi suficiente para manter o nível de sedação em procedimentos cirúrgicos de translocação carotídea em cavalos que estão em posição quadrupedal (BENREDOUANE et al., 2011).

No presente estudo, a dose de xilazina utilizada na infusão contínua (0,35/mg/kg/hora) não foi suficiente para manter o adequado grau de sedação necessário para a realização dos procedimentos de orquiectomia nos animais do grupo X. Provavelmente, devido à baixa dose da xilazina utilizada na infusão contínua e a não associação desta com outros fármacos. No entanto, o protocolo utilizado permitiu com que todos os procedimentos de orquiectiomia fossem

devidamente realizados, sem incorrer em riscos para o animal e/ou equipe cirúrgica. Na prática clínica, a dose de xilazina é normalmente reduzida quando se adiciona butorfanol (VIGANI; GARCIA-PEREIRA, 2014). Neste estudo, no entanto, optou-se por manter as mesmas doses de xilazina, independente da associação ou não. Tal escolha gerou a oportunidade de se comparar a ação dos fármacos perante uma técnica cirúrgica amplamente realizada em cavalos, orquiectomia.

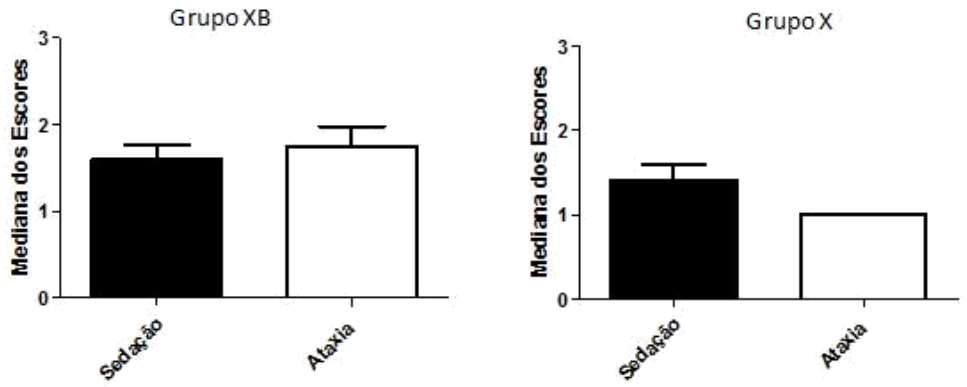

Figura 4. Mediana ± desvio-padrão dos escores de sedação e ataxia dentro de ambos os grupos.GXB: bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora); GX: bolus de xilazina (0,5mg/kg) seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora).

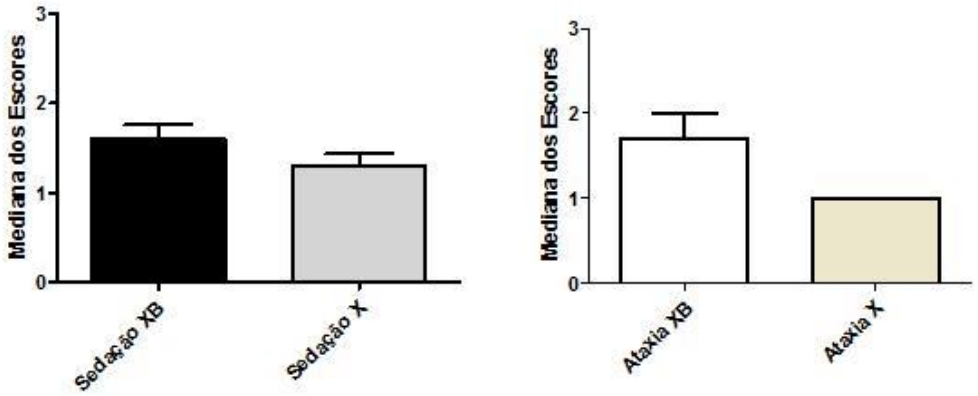

Figura 5. Mediana ± desvio-padrão dos escores de sedação e ataxia comparando o grupo XB e grupo X.

GXB: bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora); GX: bolus de xilazina (0,5mg/kg) seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora).

Tabela 1. Medianas da sedação e ataxia comparando-se os animais dos grupos XB e X

	Sedação		Ataxia	
Tempo	GXB	GX	GXB	GX
T5	2	1	2	1
T10	2	1	2	1
T20	2	1	2	1
T30	1	1	1	1
T40	1	1	1	1

GXB: Bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora); GX : Bolus de xilazina (0,5mg/kg) seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora); T5: cinco minutos após a sedação; T10: Dez minutos após a sedação; T20: vinte minutos após a sedação; T30: trinta minutos após a sedação; T40: quarenta minutos após a sedação.

Tabela 2. Média ± desvio-padrão, da FC, *f*, NPAS, NPAD, NPAM, IPAS, IPAD e IPAM, comparando os animais dos dois grupos, nos diferentes tempos do trans-operatório

Grupo	FC	*f*	NPAS	NPAD	NPAM	IPAS	IPAD	IPAM
				5 minutos				
XB	26,88±6,75[a]	9,38±2,2[a]	111,75±25,08[a]	63,50±1,29[a]	79,50±9,15[a]	131±5,35[a]	93,5±9,15[a]	110,75±9,78[a]
X	28,00±5,24[a]	10,50±4,24[a]	105,40±5,13[a]	71,40±7,44[a]	82,80±4,38[a]	138,40±6,69[a]	110,00±5,29[a]	123,20±3,35[a]
				10 minutos				
XB	30,00±8,28[a]	8,88±1,96[a]	113,14±27,3[a]	63,14±16,12[a]	80,00±18,16[a]	127,86±6,82[a]	85,86±16,33[a]	99,71±13,41[a]
X	28,50±5,42[a]	10,50±2,98[a]	102,43±14,05[a]	61,86±7,71[a]	75,57±9,00[a]	134,00±17,79[a]	106,00±8,81[a]	119,50±12,26[a]
				20 minutos				
XB	31,50±4,99[a]	7,63±2,39[a]	95,33±6,38[a]	55,50±5,13[a]	69,83±3,71[a]	124,13±12,02[a]	89,13±11,42[a]	105,5±10,5[a]
X	29,50±5,63[a]	11,00±2,83[a]	99,57±11,49[a]	57,43±9,03[a]	71,57±9,64[a]	135,43±10,24[a]	99,71±17,13[a]	117,29±13,68[a]
				30 minutos				
XB	32,50±4,5[a]	9,00±3,55[a]	105,00±9,55[a]	58,00±7,38[a]	73,67±7,23[a]	126,5±5,10[a]	88,38±10,62[a]	104,88±8,77[a]
X	32,00±6,76[a]	9,500±3,66[a]	89,33±7,55[a]	51,83±6,91[a]	64,33±6,80[a]	130,29±10,36[a]	97,71±13,85[a]	114,86±12,50[a]
				40 minutos				
XB	33±4,66[a]	8,50±2,56[a]	105,20±8,20[a]	59,20±7,98[a]	74,4±7,73[a]	118,38±17,06[a]	84,88±10,86[a]	99,88±12,81[a]
X	32,00±6,05[a]	9,00±4,14[a]	87,83±6,52[a]	49,83±7,78[a]	62,50±6,19[a]	129,86±8,59[a]	95,71±13,41[a]	112,71±12,94[a]

GXB: Bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora); GX : Bolus de xilazina (0,5mg/kg) seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora); NPAS: pressão arterial sistólica não invasiva; NPAD: pressão arterial diastólica não invasiva; NPAM: pressão arterial média não invasiva; IPAS: pressão arterial sistólica invasiva; IPAD: pressão arterial diastólica invasiva e IPAM: pressão arterial média invasiva. Médias seguidas por letras diferentes, na mesma coluna, diferem entre si pelo teste SNK, ao nível de significância de 5% e,estabelecem comparação entre osgrupos.

Não houve diferença (P>0,05) na motilidade intestinal entre grupos e dentro dos grupos, durante o pós-operatório (T120, T240 e T360) (Tabela 3). Nenhum animal apresentou sinais de dor abdominal, resultante de uma provável compactação, e os escores de auscultação não variaram (P>0,05) em relação aos valores basais (T0). Os achados corroboram os observados por Sellon et al. (2001) após a administração intravenosa de butorfanol na dose de 0,1mg/kg em 10 equinos. No entanto, diferentemente do observado nestes estudos, houve redução na motilidade intestinal em cavalos anestesiados com isoflurano associado ao butorfanol (bolus e infusão contínua), no período de 60 minutos após o término da anestesia (DIAS et al., 2014). O uso de α_2 agonistas e de opioides em cavalos, inibe a liberação de acetilcolina no plexo mioentérico resultando, na diminuição da motilidade intestinal (MASSONE, 1999; TAYLOR; CLARKE, 2009). Devido à ação de receptores α_2 específicos, em cavalos a motilidade do ceco e cólon pode ser inibida (LEMKE, 2013). Acredita-se que, neste artigo, não tenha sido observada redução na motilidade intestinal devido à xilazina apresentar efeito dose-dependente, ou seja, uma dose baixa, como a estabelecida neste estudo, não foi suficiente para causar efeitos adversos significativos na motilidade intestinal.

Os efeitos gastrointestinais adversos ocasionados pelos opioides são mediados por receptores μ e δ, localizados no plexo mioentérico do trato gastrointestinal, no entanto o butorfanol (agonistas dos receptores κ e antagonista dos receptores μ) também ocupa receptores μ, mas não apresenta resposta clínica máxima (LAMONT, 2008). No presente estudo, obtivemos ótimos resultados com a associação do butorfanol, pois não houve efeitos adversos na motilidade intestinal, possivelmente pela menor interação com receptores específicos no plexo mioentérico, associado à dose que foi considerada eficaz (Figura 6).

Alguns autores preconizam como dose ideal de butorfanol para administração intravenosa em cavalos como sendo 0,02-0,05mg/kg. Tais doses alcançam os efeitos benéficos esperados e minimizam os efeitos adversos causados por esse fármaco (CLARKE; ENGLAND; GOOSSENS, 1991; CORLETTO; RAISIS; BREARLEY, 2005; ROSSI et al., 2009).

Tabela 3. Mediana da motilidade intestinal, comparando ambos os grupos, nos diferentes momentos de avaliações

Tempo	Motilidade intestinal XB	Motilidade intestinal X
T0	3	3
T120	2	3
T240	3	3
T360	3	3

GXB: Bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora); GX: Bolus de xilazina (0,5mg/kg) seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora); T0:trinta minutos antes da sedação; T120: Cento e vinte minutos após a orquiectomia; T240: Duzentos e quarenta minutos após a orquiectomia; T360: Trezentos e sessenta minutos após a orquiectomia. Medianas seguidas por letras diferentes, na mesma linha, diferem entre si pelo teste SNK, ao nível de significância de 5% e, estabelecem comparação entre cada grupo.

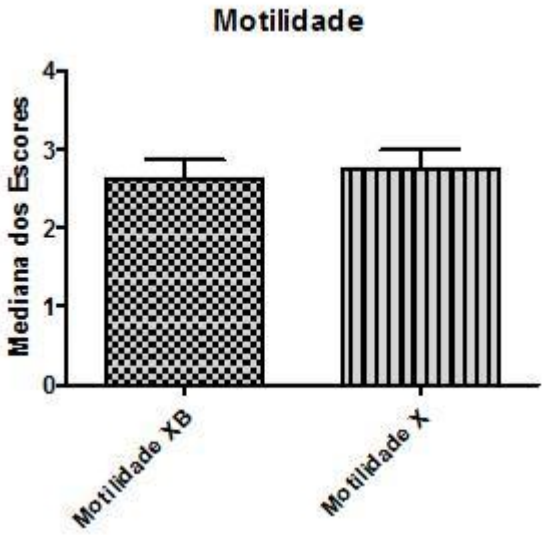

Figura 6. Mediana ± desvio-padrão da comparação de ambos os grupos no final do experimento.
GXB: Bolus de xilazina (0,5mg/kg) e butorfanol (0,036mg/kg), seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora), realizado orquiectomia; GX: Bolus de xilazina (0,5mg/kg) seguidos infusão contínua de xilazina (0,35mg/kg/hora), realizado orquiectomia.

No trans-operatório, ao final da sedação (T30), quatro animais de cada grupo apresentaram sudorese moderada à intensa, principalmente na região do pescoço e cabeça. Quando a temperatura aumenta, o hipotálamo gera uma resposta para aumentar a perda de calor; inicialmente ocorre vasodilatação periférica e posteriormente sudorese (BICALHO et al., 2006). Os achados foram associados a um dos efeitos adversos da xilazina quando administrada por via intravenosa, receptores α_2 podem interferir no centro termorregulador (LEMKE, 2013), além de ser um efeito eficaz mediado pelo receptor κ (BICALHO et al., 2006). Os achados assemelham-se aos de Ringer et al. (2012), os quais utilizaram infusão contínua de xilazina com ou sem butorfanol para sedação de cavalos em posição quadrupedal.

4 CONCLUSÃO

Nas condições em que o estudo foi realizado, permite-se concluir que o butorfanol potencializou o grau de sedação e ataxia da xilazina sem acarretar alterações cardiorrespiratórias significativas nos animais do experimento. Em ambos os protocolos foi possível a realização de orquiectomia com os cavalos em posição quadrupedal, não ocorrendo efeitos adversos significativos em nenhum animal durante o período experimental. O tratamento com a associação de butorfanol foi mais eficiente, pois proporcionou maior grau de sedação.

REFERÊNCIAS

BENREDOUANE, K. et al. Comparison of xylazine-butorphanol and xylazine-morphine-ketamine infusions in horses undergoing a standing surgery. **Veterinary Record**, v. 169, n. 14, p. 364–364, 2011.

BICALHO, G. P. et al. Sudorese Profusa e Hipotermia após Administração de Morfina. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 56, p. 52–56, 2006.

BOSCAN, P. et al. Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, n. 6, p. 992–997, 2006.

BRANSON, K. R.; WAGNER-MANN, C. C.; MANN, F. A. Evaluation of an oscillometric blood pressure monitor on anesthetized cats and the effect of cuff placement and fur on accuracy. **Veterinary surgery : the official journal of the American College of Veterinary Surgeons**, v. 26, n. 4, p. 347–353, 1997.

BRYANT, C. E.; CLARKE, K. W.; THOMPSON, J. Cardiopulmonary effects of medetomidine in sheep and in ponies. **Research in Veterinary Science**, v. 60, n. 3, p. 267–271, 1996.

CARREGARO, A. B. et al. Effects of buprenorphrine on nociception and spontaneous locomotor activity in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 3, p. 246–250, 2007.

CLARKE, K. W.; ENGLAND, G. C. W.; GOOSSENS, L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 18, n. 1, p. 25–29, 1991.

CORLETTO, F.; RAISIS, A. A.; BREARLEY, J. C. Comparison of morphine and butorphanol as pre-anaesthetic agents in combination with romifidine for field castration in ponies. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 1, p. 16–22, jan. 2005.

DIAS, B. P. et al. Effects of a continuous rate infusion of butorphanol in isoflurane-anesthetized horses on cardiorespiratory parameters, recovery quality, gastrointestinal motility and serum cortisol concentrations. **Acta cirúrgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia**, v. 29, n. 12, p. 801–6, 2014.

ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W. Alpha2 Adrenoceptor Agonists in the Horse-a Review. **British Veterinary Journal**, v. 152, n. 6, p. 641–657, 1996a.

_____; _____. Alpha2 adrenoceptor agonists in the horse-Areview. **British Veterinary Journal**, v. 152, n. 6, p. 641–657, 1996b.

HATZ, L. A. et al. A study of measurement of noninvasive blood pressure with the oscillometric device, Sentinel, in isoflurane-anaesthetized horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 4, p. 369–376, 2015.

HUBBELL, J. A. E. Equinos. In: **Lumb e Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 780–792.

KITTLESON, M. D.; OLIVIER, N. B. Measurement of systemic arterial blood pressure. **Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 13, n. 2, p. 321–336, 1983.

LAMONT, L. Farmacologia dos agentes usados em anestesia de equinos. In: **Manual de Anestesia e Analgesia em Equinos**. São Paulo: Roca, 2008. p. 272–282.

LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A. Opioides, Anti-inflamatórios não esteroidais e Analgésicos Adjuvantes. In: **LUMB AND JONES. Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 270–282.

LEMKE, K. A. Anticolinérgicos e sedativos. In: **Lumb e Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2013. p. 240–246.

LOVE, E. J. et al. Assessment of the sedative effects of buprenorphine administered with 20 g/kg detomidine in horses. **Veterinary Record**, v. 168, n. 15, p. 409–409, 16 abr. 2011.

LOVE, E. J. et al. Postcastration analgesia in ponies using buprenorphine hydrochloride. **The Veterinary record**, v. 172, p. 635, 2013.

MASSONE, F. Miorrelaxantes. In: **Anestesiologia Veterinária Farmacologia e Técnicas**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1999. p. 85–95.

MAY, K. A.; MOLL, H. D. Recognition and Management of Equine Castration Complications. **Compendium**, v. 24, p. 150–162, 2002.

MOLL, H. D. et al. A survey of equine castration complications. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 15, n. 12, p. 522–526, 1995.

MOORE, R. M. Diagnostic Approach to Colic in Horses. Proccedings of the North American Veterinary Conference. **Anais**... 2006.

MUIR, W. W. Anxiolytics, Nonopioid Sedative-Analgesics, and Opioid Analgesics. In: **Equine anesthesia:** monitoring and emergency therapy. 2. ed. St. Louis: Saunders, 2009. p. 185–209.

_____; HUBBELL, J. A. E. **Equine Anesthesia Monitoring and Emergency Therapy**. 2. ed. St. Louis: Saunders, 2009.

_____; ROBERTSON, J. T. Visceral analgesia: effects of xylazine, butorphanol, meperidine, and pentazocine in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, p. 2081–4, 1985.

_____; SKARDA, R. T.; SHEEHAN, W. Hemodynamic and respiratory effects of a xylazine-acetylpromazine drug combination in horses. **American Journal of Veterinary Research (USA)**, 1979.

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

OLSON, M. E. et al. The Efficacy of Meloxicam Oral Suspension for Controlling Pain and Inflammation After Castration in Horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 35, n. 9, p. 724–730, 2015.

PATTESON, M. W. **Equine Cardiology**. Oxford: Blackwell, 1996.

RINGER, S. K. et al. Development of a xylazine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 1, p. 1–11, 2012.

ROSSI, R. et al. Sedation and Pain Management with Intravenous Romifidine-Butorphanol in Standing Horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 29, n. 2, p. 75–81, 2009.

SELLON, D. C. et al. Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or continuous intravenous infusion in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 2, p. 183–189, 2001.

SEO, J. P. et al. Sedative and analgesic effects of intravenous xylazine and tramadol on horses. **Journal of Veterinary Science**, v. 12, n. 3, p. 281–286, 2011.

SINGH, S. et al. The effect of glycopyrrolate on heart rate and intestinal motility in conscious horses. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 24, p. 14–19, 1997.

SOUZA, J. F. F. et al. Evaluation of Nociception, Sedation, and Cardiorespiratory Effects of a Constant Rate Infusion of Xylazine Alone or in Combination with Lidocaine in Horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 32, n. 6, p. 339–345, 2012.

TAYLOR, P. et al. Evaluation of sedation for standing clinical procedures in horses using detomidine combined with buprenorphine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 1, p. 14–24, 2014.

TAYLOR, P. M.; CLARKE, K. W. Analgesia. In: **Manual de Anestesia em Equinos**. São Paulo: Roca, 2009. p. 105–122.

TRANQUILLI, W.; THURMON, J.; GRIMM, K. A. **Lumb e Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Editora Roca, 2013.

TÜNSMEYER, J. et al. Agreement of high definition oscillometry with direct arterial blood pressure measurement at different blood pressure ranges in horses under general anaesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 3, p. 286–291, 2015.

YAMASHITA, K. et al. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. **The Journal of veterinary medical science / the Japanese**

Society of Veterinary Science, 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11073071>. Acesso em: 10 jan. 2017, 16:30:30