

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**INFUSÃO CONTÍNUA INTRAVENOSA DE CLORIDRATO DE  
XILAZINA ASSOCIADA OU NÃO À MEPERIDINA EM  
JUMENTOS NORDESTINOS (*Equus asinus*)**

**Samuel dos Santos Sousa**  
Médico Veterinário

**2016**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**INFUSÃO CONTÍNUA INTRAVENOSA DE CLORIDRATO DE  
XILAZINA ASSOCIADA OU NÃO À MEPERIDINA EM  
JUMENTOS NORDESTINOS (*Equus asinus*)**

**Samuel dos Santos Sousa**

**Orientador: Prof. Dr. José Antonio Marques**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP – Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária

2016

Sousa, Samuel dos Santos

S725 i Infusão contínua intravenosa de cloridrato de xilazina associada ou não à meperidina em jumentos nordestinos (*Equus asinus*) / Samuel dos Santos Sousa. -- Jaboticabal, 2016  
ix, 39 p. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016

Orientador: José Antonio Marques

Banca examinadora: Paulo Aléscio Canola, Deborah Penteadó Martins Dias

Bibliografia

1. Asininos. 2. Sedação. 3. Neuroleptoanalgesia. 4. Alfa-2 agonistas. 5. Opioides I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616-089.5:636.182



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

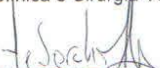
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: INFUSÃO CONTÍNUA INTRAVENOSA DE CLORIDRATO DE XILAZINA ASSOCIADA OU NÃO À MEPERIDINA EM JUMENTOS NORDESTINOS (*Equus asinus*)

AUTOR: SAMUEL DOS SANTOS SOUSA

ORIENTADOR: JOSÉ ANTONIO MARQUES

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:

  
Prof. Dr. JOSÉ ANTONIO MARQUES  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

  
Profa. Dra. DEBORAH PENTEADO MARTINS DIAS  
Centro Universitário Barão de Mauá - Ribeirão Preto/SP

  
Prof. Dr. PAULO ALESCIO CANOLA  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 18 de agosto de 2018

## **DADOS CURRICULARES DO AUTOR**

**SAMUEL DOS SANTOS SOUSA** – nasceu em Ribeirão Preto/SP, em 27 de novembro de 1987, filho de Sebastião Pereira de Sousa e Laura Helena dos Santos Sousa. Em 2007 ingressou em Medicina Veterinária pela Faculdade Doutor Francisco Maeda – FAFRAM, no qual concluiu em 2011. No período de março de 2012 a março de 2014, participou do Programa de Aprimoramento Profissional na área de Clínica Cirúrgica e Anestesiologia de Grandes Animais, no Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista – UNESP, Câmpus de Jaboticabal. Ingressou no mestrado em março de 2014 no Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária na mesma instituição. Desde junho de 2015 atua como Veterinário contratado no Hospital Veterinário do Centro Universitário Barão de Mauá.

**“Pois eu sou o Senhor, o seu Deus, que o segura pela mão direita e diz a você: Não tema, eu o ajudarei.”**

**Isaías 41:13**

**"Que os vossos esforços, desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”**

**Charles Chaplin**

## DEDICATÓRIA

*À Deus, nosso mestre superior, e aos meus pais, que sempre me deram todo apoio do mundo e com quem muito aprendi, em todos os sentidos! São eles as pessoas mais importantes da minha vida!*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente a Deus por me conceder uma vida maravilhosa, repleta de amor, saúde, paz e conquistas.

Aos meus pais, Laura e Sebastião, por absolutamente tudo. Por todo o amor e oportunidades que me proporcionaram, vocês fizeram de mim o homem que sou. Às minhas irmãs, Lídia e Eliza, pessoas com as quais sempre posso contar e que compartilho os momentos significativos de minha vida.

Agradeço de forma especial a meu orientador, Prof. Dr José Antonio Marques, pela amizade, por todo o conhecimento passado, pela paciência em ensinar, por ter me transformado no médico veterinário que sou, sem medir qualquer tipo de esforço.

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Araujo Valadão, pelo empréstimo dos animais, dos equipamentos e também do laboratório para a execução deste projeto.

À minha namorada Aline, por toda a paciência, pela capacidade em me acalmar nos momentos de mais desespero e aflição, pelo carinho e pelo amor. Quando desistir parecia ser o mais fácil a ser feito você não permitiu. Sem você, não teria chegado até onde cheguei.

Ao meu grande amigo Darcio, que me ajudou na elaboração e desenvolvimento deste projeto, me aconselhou e, juntamente com sua esposa Michele, me receberam como um filho em sua casa.

Aos meus amigos Yuri, Diego (Tofu) e Rozana pelo companheirismo, amizade, por me ajudarem no desenvolvimento deste projeto e por abdicarem de tantos finais de semana para sua execução.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Deborah Penteado Martins Dias, pelos conselhos nos momentos de desespero, por todas as oportunidades e pelas correções realizadas no exame geral de qualificação e avaliação final deste estudo

Ao Prof. Dr. Paulo Alécio Canola pelas correções realizadas no exame geral de qualificação e na avaliação final deste estudo.



Ao meu amigo Matheus (Gordéli), pelo companheirismo, pelos conselhos, pelas broncas e pelas boas gargalhadas que demos juntos. Você é como um irmão pra mim.

Aos amigos e companheiros de moradia Jyan, Vanessa e Gabi, pelos momentos de descontração, alegria, dificuldades e tristezas que passamos juntos. Vocês sempre estarão presentes em meu coração.

Aos funcionários do setor de grandes animais, Tarcisio, Beto, Bertanha, Laurinho Careca, Laerte, Fábio, Baiano, Pé de Pano, Manduca, Miguel, Edson (600), por todos os ensinamentos e pela vontade de ajudar sempre.

A todos os funcionários dos diversos setores do Hospital Veterinário da FCAV-UNESP, por todo o serviço prestado. Sem vocês seria impossível o funcionamento do hospital.

Aos meus amigos e companheiros de trabalho do Centro Universitário Barão de Mauá, por confiarem em mim e por estarem sempre presentes, dispostos a me ajudarem no que fosse preciso.

Ao programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária, pela oportunidade de desenvolvimento deste trabalho.

Aos seis jumentos, Unna, Cássia, Gordinha, Flor, Sabrina e Bastião pela paciência e cooperação durante a execução do procedimento experimental.

## SUMÁRIO

|   |      |
|---|------|
| RESUMO .....  | iv   |
| ABSTRACT .....  | v    |
| LISTA DE ABREVIATURAS.....                            | vi   |
| LISTA DE TABELAS .....                                | viii |
| LISTA DE QUADROS .....                                | viii |
| LISTA DE FIGURAS .....                                | ix   |
| 1.INTRODUÇÃO .....                                    | 1    |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA .....                        | 2    |
| 2.1 Cloridrato de Xilazina .....                      | 2    |
| 2.2 Cloridrato de Meperidina .....                    | 7    |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS .....                           | 8    |
| 3.1 Comissão de ética no uso de animais.....          | 8    |
| 3.2 Local do estudo.....                              | 8    |
| 3.3 Animais .....                                     | 8    |
| 3.4 Divisão dos grupos.....                           | 9    |
| 3.6 Procedimento Anestésico e momentos avaliados..... | 11   |
| 3.6.1 Avaliação Comportamental.....                   | 12   |
| 3.6.2 Avaliação Cardiorrespiratória .....             | 15   |
| 3.6.3 Avaliação da motilidade intestinal.....         | 16   |
| 3.7 Análise Estatística .....                         | 16   |
| 4. RESULTADOS .....                                   | 17   |
| 4.1 Variáveis cardiorrespiratórias.....               | 17   |
| 4.1.1 Frequência cardíaca (FC).....                   | 17   |
| 4.1.2 Pressão arterial sistólica (PAS) .....          | 18   |

|  |     |
|--|-----|
| 4.1.3 Pressão arterial diastólica (PAD) .....  | 19  |
| 4.1.4 Pressão arterial média (PAM).....  | 20  |
| 4.1.5 Frequência respiratória ( <i>f</i> ) .....   | 21  |
| 4.2 Variáveis hemogasométricas .....   | 22  |
| 4.2.1 Potencial hidrogeniônico (pH).....   | 22  |
| 4.2.2 Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO <sub>2</sub> ) .....           | 22  |
| 4.2.3 Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCo <sub>2</sub> )..... | 22  |
| 4.2.4 Saturação da oxihemoglobina (SO <sub>2</sub> ) .....                               | 22  |
| 4.3 Altura da cabeça .....   | 24  |
| 4.4 Variáveis comportamentais.....   | 26  |
| 4.4.1 Sedação .....  | 26  |
| 4.4.2 Ataxia.....  | 278 |
| 4.5 Motilidade Intestinal (MI).....  | 28  |
| 5. DISCUSSÃO .....   | 30  |
| 6. CONCLUSÃO.....  | 35  |
| 7. REFERÊNCIAS .....   | 36  |




## CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

### CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "**Avaliação da sedação, parâmetros físicos e cardiorrespiratórios de jumentos (*Equus asinus*) submetidos à duas diferentes doses de infusão contínua de xilazina associada ou não a um bolus de meperidina**", protocolo nº 23060/15, sob a responsabilidade do Prof. Dr. José Antonio Marques, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de junho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL -SP, em reunião ordinária de 04 de dezembro de 2015.

|                     |   |
|---------------------|---|
| Vigência do Projeto | 10/12/2015 a 20/01/2016                   |
| Espécie / Linhagem  | Equideo / Jumento ( <i>Equus asinus</i> ) |
| Nº de animais       | 6   |
| Peso / Idade        | 150 Kg aproximadamente                    |
| Sexo                | Machos e fêmeas                           |
| Origem              | FCAV - UNESP                              |

Jaboticabal, 04 de dezembro de 2015.

  
**Prof. Dr. Lizandra Amoroso**  
Coordenadora – CEUA

## **AVALIAÇÃO CLÍNICA DA INFUSÃO CONTÍNUA DE XILAZINA ASSOCIADA OU NÃO À MEPERIDINA EM JUMENTOS (*Equus asinus*)**

**RESUMO** - Existem poucos protocolos para a contenção e sedação de jumentos . As agonistas alfa-2 são os fármacos mais amplamente administrados e é sabido que essa classe de fármacos pode produzir alguns efeitos deletérios no sistema cardiorrespiratório do animal. Os fármacos da classe dos opioides vêm ganhando espaço na prática anestésica com asininos, pois esses fármacos são utilizados como uma alternativa para a sedação desses animais. Além de produzirem certo grau de sedação, possuem característica analgésica, sem promover efeitos adversos. Na literatura pesquisada não foi encontrado, nenhum estudo sobre o uso associado de xilazina em infusão contínua com meperidina e seus efeitos hemodinâmicos nos muare. Diante deste exposto, objetivou-se estudar os efeitos da associação da infusão contínua da xilazina com bolus intramuscular de meperidina como protocolo de sedação em jumentos. Para tal, foram utilizados seis jumentos, SRD, sendo um macho e cinco fêmeas, com peso médio de  $141 \pm 23$  kg. Os animais foram submetidos a três protocolos experimentais divididos em três grupos, Grupo A: infusão contínua intravenosa de 1,1 mg/kg/hora de xilazina a solução salina por via intramuscular; Grupo B: infusão contínua intravenosa de 0,8 mg/kg/hora de xilazina e solução salina por via intramuscular e Grupo C: infusão contínua intravenosa de 0,8 mg/kg/hora de xilazina e 4 mg/kg de meperidina por via intramuscular. Foi observado redução na frequência respiratória, pressão arterial sistólica nos animais do grupo A e C, diminuição da pressão arterial diastólica e média em todos os grupos. Foi observada redução na altura da cabeça em todos os grupos. A associação da meperidina com xilazina em infusão contínua não provocou alterações cardiorrespiratórias significativas e produziu grau de sedação satisfatório.

**Palavras-chave:** Asininos, alfa-2 agonista, opioides, sedação, neuroleptoanalgesia

## **CLINICAL EVALUATION OF CONTINUOUS RATE INFUSION OF XYLAZINE IN ASSOCIATION OR NOT WITH MEPERIDINE IN DONKEYS (*Equus asinus*)**

**ABSTRACT** – To the present, there has been few descriptions of anesthetic protocol for restraint and sedation in donkey (*Equus asinus*). Alpha-2-agonists are widely administered class of drugs. Known to produce some deleterious effects over the cardiopulmonary system. The use of opioids in donkeys has gained popularity among anesthetic practitioners, since these drugs are used as an alternative sedative with analgesic characteristics with minimal side effects. To our knowledge, there has not been a study evaluating the effects of the association of continuous rate infusion of xylazine with meperidine given intramuscularly over the cardiovascular parameters of donkeys. Therefore, the objective of our study was to evaluate the capacity of sedation and the cardiorespiratory implications of the anesthetic association in donkeys. In order to perform the study, six mixed breed, one male and five females, were used. The average weight was  $141 \pm 23$  kg. The animals were subjected to three experimental protocols. Group A: Continuous intravenous infusion of 1.1 mg / kg / hour of xylazine and saline solution intramuscularly; Group B: Continuous intravenous infusion of 0.8 mg / kg / hour of xylazine and saline solution intramuscularly and Group C: continuous intravenous infusion of 0.8 mg / kg / hour of xylazine and 4 mg / kg of meperidine intramuscularly. Respiratory rate and systolic blood pressure decreased in animals of group A and C. While diastolic blood pressure and mean arterial pressure decreased in all three groups. Head Height lowered following treatment in all groups. The combination of meperidine with continuous rate infusion of xylazine did not cause significant cardiorespiratory implications and produced a satisfactory degree of sedation.

**Keywords:** Donkeys, alpha-2-agonists, opioids, sedation, neuroleptoanalgesia

## LISTA DE ABREVIATURAS

AC – Altura da cabeça

°C – Graus Celsius

bpm – Batimentos por minuto

CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais

cm - centímetros

*f* – Frequência respiratória

FC – Frequência cardíaca

FCAV – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias

Ga - Gauge

IC – Índice de variação

kg - quilograma

L - Litro

LAEGA – Laboratório de Anestesiologia Experimental de Grandes Animais

mg - miligrama

MI – Movimentos intestinais

mL – mililitro

mmHg – milímetros de mercúrio

mmol - Milimol

mrpm – Movimentos respiratórios por minuto

NaCl – Cloreto de sódio

PaCO<sub>2</sub> – Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAM – Pressão arterial média

PaO<sub>2</sub> - Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PAS – Pressão arterial sistólica

pH – Potencial hidrogeniônico

SO<sub>2</sub> – Saturação da oxihemoglobina

TR – Temperatura retal

UNESP – Universidade Estadual Paulista

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Médias  $\pm$  desvio padrão da média das variáveis cardiorrespiratórias de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes doses associada ou não ao cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada ao cloridrato de meperidina na dose de 4 mg/kg em *bolus*, administrado em T<sub>5</sub>. T<sub>0</sub> indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão e T<sub>5</sub> a T<sub>90</sub>, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos. .... 17

**Tabela 2.** Médias  $\pm$  desvio padrão da média das variáveis hemogasométricas de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes dose associada ou não ao cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada ao cloridrato de meperidina na dose de 4 mg/kg em *bolus*, administrado em T<sub>5</sub>. T<sub>0</sub> indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão e T<sub>5</sub> a T<sub>90</sub>, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos. ....23

**Tabela 3.** Médias  $\pm$  desvio padrão da média da altura de cabeça de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de cloridrato de xilazina em diferentes doses associada ou não ao cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada ao cloridrato de meperidina na dose de 4 mg/kg em *bolus* administrado em T<sub>5</sub>. T<sub>0</sub> indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão e T<sub>5</sub> a T<sub>90</sub>, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos.....205

**Tabela 4.** Mediana (mínima – máxima) das variáveis comportamentais e motilidade intestinal de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes doses associada ou não ao cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada a cloridrato de meperidina na dose de 4 mg/kg em *bolus* administrado em T<sub>5</sub>. T<sub>0</sub> indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão e T<sub>5</sub> a T<sub>90</sub>, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos. ....29



**LISTA DE QUADROS**

|  |     |
|--|-----|
| <b>Quadro 1.</b> Escores de sedação e ataxia de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de cloridrato de xilazina em diferentes doses associada ou não ao cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), xilazina na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), xilazina na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), xilazina de 0,8 mg/kg/hora, associada a meperidina na dose de 4 mg/kg (FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2016) ..... | 134 |
|--|-----|

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Mecanismo de ligação dos fármacos agonistas alfa-2 aos receptores adrenérgicos pré e pós-sinápticos e os efeitos que são desencadeados após a ligação. Adaptado de Valverde, A. Alpha-2 Agonists as pain therapy in horses. *Veterinary clinics of North America Equine Practice*, v.26, p515-532, 2010.. .....4
- Figura 2:** Contenção física de asinino em tronco adaptado, localizado em sala aclimatada, antecedendo protocolos experimentais..... 11
- Figura 3:** Linha do tempo da administração dos fármacos e tempos experimentais..... 12
- Figura 4:** Régua graduada fixada ao tronco para obtenção da altura da cabeça. .... 13
- Figura 5:** (A) Monitor multiparamétrico utilizado para registro da pressão arterial invasiva. (B) Cateter implantado em artéria auricular caudal de asinino submetido a três protocolos anestésicos distintos de infusão contínua de xilazina associada ou não ao cloridrato de meperidina ..... 15
- Figura 6:** Média da frequência cardíaca de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes doses, em associação ou não com o cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada a meperidina na dose de 4 mg/kg em *bolus* administrado em T<sub>5</sub>. T<sub>0</sub> indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão; T<sub>5</sub> a T<sub>90</sub>, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos..... 18
- Figura 7:** Média da pressão arterial sistólica (mmHg) de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de cloridrato de xilazina em diferentes doses, em associação ou não com cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada ao cloridrato de meperidina na dose de 4 mg/kg em bolus administrado em T<sub>5</sub>. T<sub>0</sub> indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão; T<sub>5</sub> a T<sub>90</sub>, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos. .... 19
- Figura 8:** Média da pressão arterial diastólica (mmHg) de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de cloridrato de xilazina em diferentes doses, em associação ou não com o cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada ao cloridrato de meperidina na dose de 4 mg/kg em bolus administrado em T<sub>5</sub>. T<sub>0</sub> indica a avaliação controle, realizada

imediatamente antes do início da infusão; T5 a T90, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos ..... 19

**Figura 9:** Média da pressão arterial média (mmHg) de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de cloridrato de xilazina em diferentes doses em associação ou não com o cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada ao cloridrato de meperidina na dose de 4 mg/kg em bolus administrado em T5. T0 indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão. T5 a T90, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos. .... 21

**Figura 10:** Média da frequência respiratória (mrpm) de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de cloridrato de xilazina em diferentes doses associada ao cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada ao cloridrato de meperidina na dose de 4 mg/kg em bolus administrado em T5. T0 indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão e T5 a T90, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos. .... 24

**Figura 11:** Médias da altura de cabeça (índice de variação em percentual) de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes doses e, associada a cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=3), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada a meperidina na dose de 4 mg/kg em *bolus* administrado em T5. T0 indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão e T5 a T90, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos. .... 24

**Figura 12:** Escores de sedação de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes doses e, associada a cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=3), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada a meperidina na dose de 4 mg/kg em *bolus* administrado em T5. T0 indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão e T5 a T90, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos. .... 27

## 1.INTRODUÇÃO

Os asininos (*Equus asinus*) são animais extremamente resistentes, utilizados para o trabalho e transporte dos mais variados tipos de carga. São adaptados a climas desérticos, possuindo capacidade de se reidratar frente à grandes desafios hídricos, adequando-se à maiores variabilidades de temperatura. Sobrevivem em locais onde a palatabilidade dos alimentos é muito baixa e possuem resistência a algumas doenças que seriam fatais aos equinos, mostrando a rusticidade desta espécie (GUPTA et al., 1998; MATTHEWS, TAYLOR, 2000).

A população de asininos tem crescido e se valorizado na última década. Isto se deve à sua importância reprodutiva na obtenção de animais híbridos (*Equus caballus X Equus asinus*). Salienta-se, que apesar da crescente exploração econômica dos asininos, o que representou um aumento significativo de sua população no país, os mesmos foram pouco estudados, principalmente no que diz respeito aos protocolos anestésicos, sabe-se que existem diferenças importantes entre estes animais e os equinos, em se tratando de anestesiologia. Não diferente, o conhecimento sobre o uso de fármacos para contenção química ou mesmo como medicação pré-anestésica em jumentos ainda é limitado (SOUZA et al., 2011).

Neste sentido, buscando-se ampliar os conhecimentos sobre a anestesiologia e, também, implementar um protocolo anestésico seguro e eficaz nestes animais, idealizou-se o presente estudo

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

Os agonistas alfa-2, sendo a xilazina a mais utilizada, promovem sedação, analgesia e relaxamento muscular. Os fármacos desta classe são agonistas de receptores alfa-2, que estão localizados em todos os tecidos do organismo e, quando estimulados, impedem a liberação de noradrenalina na membrana neuronal (SPINOSA, GÓRNIAK, BERNARDI, 2006).

Em equídeos o cloridrato de xilazina é um fármaco de notória importância, pois é utilizado com o objetivo de produzir sedação sem a ocorrência de decúbito, permitindo a realização de procedimentos cirúrgicos com o animal em posição quadrupedal. Além disso, indica-se o cloridrato de xilazina como medicação pré-anestésica por sua eficácia e segurança previamente a indução anestésica geral (HUBBELL, 2007).

O cloridrato de meperidina é um opioide agonista de receptores  $\mu$  e  $\kappa$ , que em equinos, desencadeiam mecanismos que levam à sedação e analgesia (MUIR, 1991). Atualmente, não há estudos descrevendo a utilização deste fármaco em asininos.

As doses dos sedativos variam de acordo com a necessidade de sedação ou anestesia que se deseja, o que depende do procedimento que será realizado e da condição clínica do animal. Doses mais baixas devem ser utilizadas quando existir associação entre fármacos ou quando se trata de um paciente de alto risco (HALL, CLARKE, TRIM, 2001).

### 2.1 Cloridrato de Xilazina

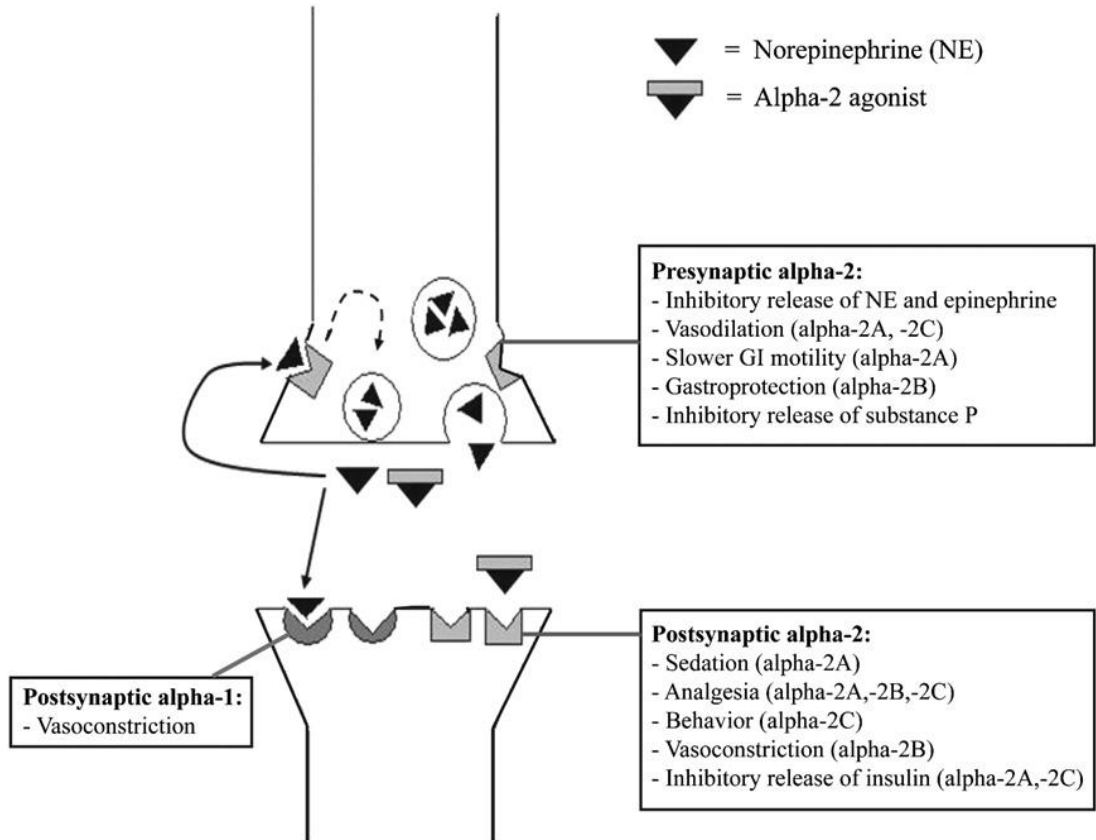
A xilazina é um agente sedativo, da classe dos agonistas dos receptores alfa-2, que pode ser utilizado tanto pela via intravenosa quanto intramuscular (MASSONE, 2011). O fármaco foi sintetizado na Alemanha, na década de 60, para o tratamento de hipertensão em seres humanos. No entanto, devido ao seu potente efeito sedativo, caiu em desuso. No início dos anos 70 passou a ser utilizado na medicina veterinária (THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 2007).

Quimicamente é conhecida como cloridrato de 2 (2,6-dimetilfenilamino)-4H-5,6-diidro-1,3-tiazina e é semelhante à clonidina, um anti-hipertensivo utilizado em seres humanos. Farmacologicamente, a xilazina é classificada como um analgésico e sedativo (GROSS, 2003). No início da década de 70, iniciaram-se os primeiros relatos de sua utilização na literatura Americana e Europeia, por conta da inibição da hipertonicidade muscular causada pela cetamina. Além disso, notou-se que o fármaco promovia rápida sedação, analgesia e relaxamento muscular em equinos e bovinos (LEMKE, 2007).

A xilazina provoca diminuição na frequência cardíaca e pressão arterial (CAMPBELL, 1979). Quando aplicada por via intravenosa diminui o fluxo de sangue uterino, devendo ser utilizada com cautela em animais prenhes (HODGSON, 2002). Este alfa-2 agonista causa importante depressão respiratória em doses elevadas, reduzindo a frequência respiratória e o volume corrente, podendo causar redução da  $PaO_2$  e, conseqüente, hipoxemia e hipercapnia (RAPTOPOULOS, WEAVER, 1984).

Sua administração promove sedação por estimulação de receptores alfa adrenérgicos, presentes tanto no sistema nervoso central quanto no periférico, ocasionando diminuição na liberação de noradrenalina, o qual resulta na diminuição da atividade simpática do sistema nervoso central (CORTOPASSI e FANTONI, 2009).

Os efeitos provocados pelos agonistas alfa-2 é dependente da sua ligação com os receptores específicos (Figura 1). Ao se ligarem em receptores pós-sináptico, o fármaco desencadeia sinais como sedação, analgesia, vasoconstrição, inibição da liberação de insulina e alterações no comportamento. Caso se liguem em receptores pré-sinápticos, provocam diminuição na liberação de noradrenalina, reduzindo a atividade simpática no sistema nervoso central, promovendo vasodilatação, diminuição na motilidade gastrointestinal, entre outros efeitos (VALVERDE, 2010).



**Figura 1:** Mecanismo de ligação dos fármacos agonistas alfa-2 aos receptores adrenérgicos pré e pós-sinápticos e os efeitos que são desencadeados após a ligação. Adaptado de Valverde, A. Alpha-2 Agonists as pain therapy in horses. *Veterinary clinics of North America Equine Practice*, v.26, p515-532, 2010.

Após a administração, a xilazina é absorvida pelos tecidos rapidamente, com um tempo de meia vida de 2,8 a 5,5 minutos e logo se distribui, com meia vida entre 1,2 e 6 minutos (GROSS, 2003). O tempo de meia vida de eliminação é de aproximadamente 36 minutos nem o fármaco ou mesmo seus metabólitos são mais identificados nos tecidos em três dias (LEMKE, 2007). A xilazina é metabolizada no fígado e o produto de sua metabolização é o 1, amino-2-6-dimetilbenzeno, o qual é encontrado na urina quatro horas após sua administração, indicando a via de eliminação renal (GROSS, 2003).

Os efeitos observados no sistema nervoso central, após a administração, são sedação, hipnose, relaxamento muscular, ataxia, analgesia e depressão do centro vasomotor. Já os observados sobre o sistema nervoso periférico são bradicardia, bloqueio átrioventricular de segundo grau, inicialmente aumento transitório da pressão arterial, aumento da pressão venosa central, redução da frequência

respiratória e do volume corrente e relaxamento da musculatura do trato respiratório superior (SPINOSA, GÓRNIAK, 2011).

A administração intravenosa de xilazina induz um curto período de hipertensão com bradicardia reflexa, seguido por um período de redução no débito cardíaco e na pressão arterial. A fase de hipertensão inicial é causada por ativação dos receptores alfa-2 pós-sinápticos periféricos que promovem contração da musculatura lisa vascular produzindo vasoconstricção (THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 2010). O período de hipotensão e diminuição do débito cardíaco pode estar relacionado com a ativação de receptores alfa-2 centrais e com a diminuição da atividade central do sistema nervoso simpático (GROSS, 2003).

Em contraste com os efeitos cardiovasculares observados após a aplicação de xilazina por via intravenosa, o uso por via intramuscular parece ter menos impacto sobre esses efeitos. Um outro efeito sobre o sistema cardiovascular é o bloqueio no nodo atrioventricular do segundo grau após a o qual desaparece espontaneamente (GROSS, 2003). Esta alteração está relacionada ao aumento no tônus vagal induzido pela xilazina (LEMKE, 2007).

Embora a xilazina promova queda na frequência respiratória, as doses recomendadas não provocam alterações no pH arterial, na PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub> em cavalos (LEMKE, 2007). A xilazina também reduz o volume corrente promovendo relaxamento da musculatura do trato respiratório superior sem alterar de forma significativa os gases sanguíneos (RAPTOPOULOS e WEAVER, 1984).

Alterações gastrointestinais são relatadas após aplicação de xilazina em diversas espécies, pois esse fármaco reduz a motilidade intestinal e aumenta o tempo do trânsito intestinal. (LEMKE, 2007).

O débito urinário aumenta em bovinos, eqüinos e pôneis e submetidos à aplicação de xilazina, enquanto a densidade urinária e a osmolaridade diminui em pôneis e cavalos. O reflexo de micção se mantém, ocorrendo apenas redução na atividade do esfíncter uretral (LEMKE, 2007).

Hipoinsulinemia e hiperglicemia transitória são observadas em animais que foram sedados com xilazina. Isto ocorre devido à inibição da liberação de insulina pelas células betas do pâncreas. A magnitude e duração destes eventos são dose-dependentes. A xilazina também provoca alterações hormonais transitórias no



hormônio de crescimento, testosterona, prolactina, hormônio antidiurético e nos níveis do hormônio folículo estimulante (LEMKE, 2007).

O tônus do miométrio e a pressão intrauterina aumentam após a injeção de xilazina. Do mesmo modo nota-se aumento na contração uterina e diminuição na atividade diafragmática do feto uma hora após a aplicação do fármaco. Embora a ocorrência de problemas reprodutivos não esteja bem relacionada com a aplicação de xilazina durante as diferentes fases da gestação, deve-se levar em consideração que esse agente ocasiona redução do débito cardíaco fetal e do fornecimento de oxigênio ao feto (LEMKE, 2007).

Em face a complicações tais como malformações cardíacas, hipotensão arterial ou choque, depressão respiratória, problemas renais e/ou hepáticos, o uso da xilazina deve ser desaconselhado. Ainda, deve-se ter cautela ao manipular animais sob efeito do fármaco uma vez que os mesmos podem reagir de forma violenta (GROSS, 2003).

As doses recomendadas de xilazina para os equinos variam entre 0,5-1,0 mg/kg, por via intravenosa e 1,0-2,0 mg/kg por via intramuscular (LEMKE, 2007). Em jumentos, são necessárias doses maiores para promover os mesmos efeitos de sedação que nos cavalos (JOURBERT et al.,1999). Lizarraga e Beths (2012) demonstraram que a xilazina produz menos efeitos sedativos em jumentos, quando comparado aos cavalos.

Em grandes animais, a xilazina é utilizada para promover sedação e analgesia para a realização de procedimentos diagnósticos e procedimentos cirúrgicos menos invasivos. Esse fármaco também pode ser utilizado como medicação pré-anestésica antes da indução da anestesia pela cetamina associada a um benzodiazepínico ou pelo tiopental. Outra utilização da xilazina para nas grandes espécies é na preparação da anestesia total intravenosa, associada ao éter gliceril guaiacólico e à cetamina (LEMKE, 2007).

## 2.2 Cloridrato de Meperidina

Existem diversas classes de medicamentos capazes de eliminar a dor dos pacientes, mas os opióides são os fármacos mais utilizados para este propósito, além de facilitar a contenção e manejo dos animais. Estes medicamentos foram introduzidos na medicina veterinária na década de 60 (BRANSON; GROSS, 2003).

A meperidina, também conhecida como cloridrato de petidina, foi sintetizada na Alemanha, na década de 40 e foi o primeiro opioide sintético desenvolvido (MARTINS et al., 2012). Esse fármaco é um agonista opioide de receptores  $\mu$ , podendo se ligar, também, a outros receptores, desenvolvendo diferentes efeitos, incluindo analgesia (LAMONT, MATHEWS, 2007). Em equinos, ela se liga tanto à receptores  $\mu$ , desenvolvendo sinais de excitação e analgesia, quanto a receptores  $\kappa$  produzindo analgesia e sedação (MUIR, 1991).

A meperidina pode também se ligar aos receptores do tipo alfa-2, sugerindo uma propriedade semelhante a da xilazina (LAMONT, MATHEWS, 2007). O fármaco possui a capacidade de bloquear os canais de sódio, impedindo a atividade no corno dorsal de maneira semelhante aos dos anestésicos locais (WAGNER et al., 1999; WOLFF et al., 2004)

As doses recomendadas da meperidina variam entre 2-4 mg/kg, podendo ser administrada por via subcutânea, via oral, intramuscular e intravenosa, sendo essa última desaconselhada devido à capacidade do fármaco em liberar histamina e produzir reações cutâneas (GÓRNIK, 2002). O período de ação do fármaco é curto, quando comparado a outros fármacos opióides, não excedendo o prazo de uma hora (WAGNER et al., 1999). Ela é rapidamente biotransformada no fígado em dimetilato de normeperidina e excretado pelo rim (LAMONT, MATHEWS, 2007).

A aplicação intramuscular promove queda na frequência cardíaca e pressão arterial 10 a 20 minutos após administração com retorno a normalidade em 30 minutos. Esses declínios podem estar atribuídos a vasodilatação periférica após a liberação de histamina (BRANSON, GROSS, 2003).

Em equinos, a meperidina é utilizada para controle da dor, principalmente, de origem abdominal, especialmente nas de origem espasmódicas (BRANSON;

GROSS, 2003). Lamont e Mathews (2007) relatam que a meperidina, em grandes animais, pode ser administrada no espaço epidural para promover analgesia na região caudal. Roscoe (2007), avaliou diferentes protocolos de sedação para procedimentos odontológicos em equinos. O autor observou que a contenção química no grupo que recebeu associação de xilazina e meperidina foi melhor ao que recebeu somente xilazina.

Com base no exposto e, em virtude do número escasso de literatura específica relacionada à anestesiologia em asininos, objetivou-se avaliar os parâmetros clínicos e comportamentais de asininos submetidos à infusão contínua de xilazina em associação ou não com a meperidina.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Comissão de ética no uso de animais**

O presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Câmpus de Jaboticabal, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FCAV - UNESP), conforme o protocolo nº 23060/15

#### **3.2 Local do estudo**

O estudo foi realizado nas dependências do Laboratório de Experimentação Anestésica de Grandes Animais (LAEGA), do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Jaboticabal – SP.

#### **3.3 Animais**

Foram utilizados seis jumentos sem raça definida, sendo um macho e cinco fêmeas, com idade aproximada de seis anos e peso médio de  $141 \pm 23$  kg. Os animais foram mantidos em piquete e eram alimentados com silagem de milho à vontade, suplementação mineral e água *ad-libitum*.

Todos os animais foram avaliados clinicamente por meio de exame físico no período antecedente ao estudo, para determinação da higidez. Realizou-se desverminação dos mesmos com ivermectina por via oral.

### 3.4 Divisão dos grupos

Todos os seis animais foram submetidos a três tratamentos, em blocos casualizados, com intervalo de no mínimo, sete dias entre eles. Composto, dessa forma, os três grupos seguintes:

- **Grupo A (A; n=6):** Os animais deste grupo receberam um *bolus* de 1,1 mg/kg de xilazina<sup>1</sup> por via intravenosa, seguido por infusão contínua na taxa de 1,1 mg/kg/hora em associação à administração de 20 mL de solução NaCl 0,9%<sup>2</sup> por via intramuscular no músculo semitendinoso.
- **Grupo B (B; n=6):** Os animais deste grupo receberam um *bolus* de 0,8 mg/kg de xilazina por via intravenosa, seguido por infusão contínua na taxa de 0,8 mg/kg/hora em associação na administração de 20 mL de solução NaCl 0,9% por via intramuscular, no músculo semitendinoso.
- **Grupo C (C, n=6):** Neste grupo foi administrado um *bolus* de 0,8 mg/kg de xilazina por via intravenosa, seguido por infusão contínua na taxa de 0,8 mg/kg/hora em associação com aplicação de 4 mg/kg de meperidina<sup>3</sup>, por via intramuscular. A meperidina foi diluída em solução de NaCl 0,9% para obter-se um volume final de 20 mL de solução, a qual foi administrado no músculo semitendinoso.

### 3.5 Instrumentação

Para a execução do experimento, os animais foram submetidos a um jejum alimentar de seis horas e hídrico de 20 minutos. Precedendo o jejum alimentar, os

---

<sup>1</sup> Equisedan 10% - Laboratório J.A Saúde Animal – Patrocínio Paulista – SP - Brasil

<sup>2</sup> Solução Fisiológica, Cloreto de Sódio 0,9% - Laboratório Sonobiol Ltda, Pouso Alegre – MG - Brasil

<sup>3</sup> Cloridrato de Meperidina 50 mg/ml – Laboratório União Química – São Paulo – SP - Brasil

animais foram pesados e foi feita a tricotomia da superfície caudal de ambas as orelhas para acesso da artéria auricular, bem como na região cervical esquerda para cateterização da veia jugular, durante o procedimento experimental.

No dia da avaliação os animais, individualmente, foram posicionados em tronco de contenção em sala climatizada (Figura 2). Nesse momento deu-se início o período de instrumentação. Após antisepsia prévia realizada com compressa de gaze embebida em álcool 70%, ministrou-se anestesia local tópica com creme a base de cloridrato de lidocaína<sup>4</sup> sobre os vasos aparentes das orelhas. Em seguida, implantou-se um cateter de número 14GA<sup>5</sup> na veia jugular esquerda para a administração da xilazina.

Passados dez minutos da anestesia tópica, canulou-se uma artéria em cada orelha, com cateter número 20GA<sup>6</sup>, com a finalidade de aferir a pressão arterial invasiva. Fixou-se os cateteres por meio da utilização de cola acrílica<sup>7</sup> de secagem rápida. Na extremidade de todos os cateteres acoplou-se adaptadores<sup>8</sup> e ao término deste procedimento considerou-se o fim do período de instrumentação. Aguardou-se então um período de dez minutos se dar início as avaliações propostas.

---

<sup>4</sup> Emla – Laboratório Astrazeneca – Cotia – SP - Brasil

<sup>5</sup> Cateter 14 GA – Becton Dickinson – Utah - USA

<sup>6</sup> Cateter 20 GA – Becton Dickinson – Utah - USA

<sup>7</sup> Super Bonder – Loctite Henkel – São Paulo - Brasil

<sup>8</sup> Adaptador PRN – Becton Dickinson – Utah - USA



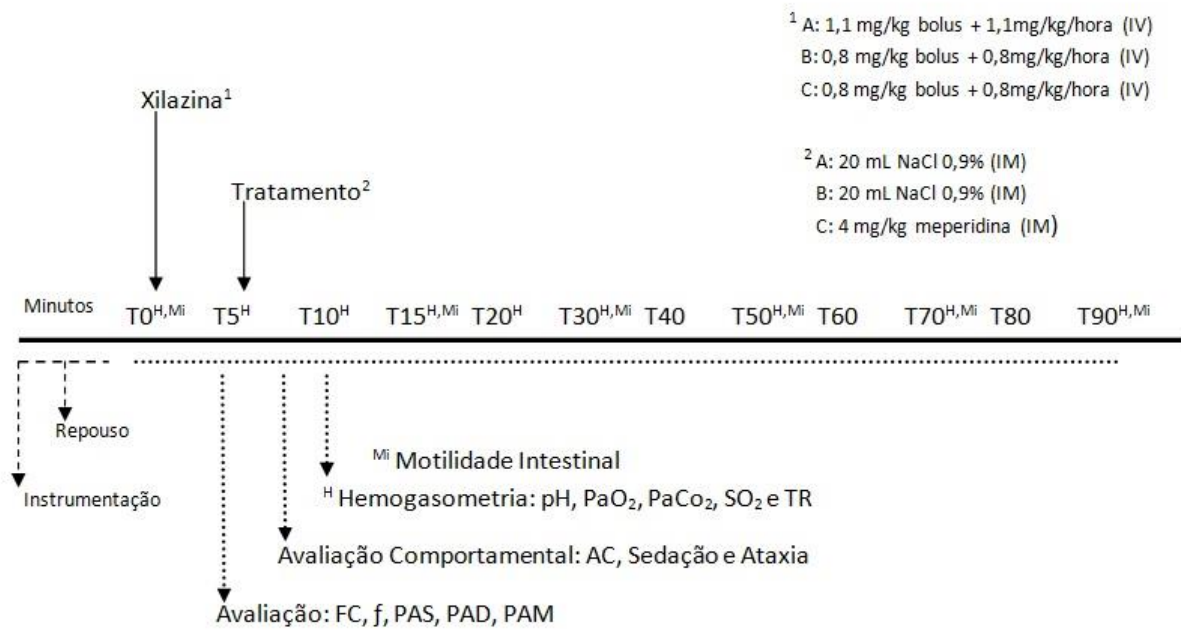
**Figura 2:** Contenção física de asinino em tronco adaptado, localizado em sala aclimatada, antecedendo protocolos experimentais.

### 3.6 Procedimento anestésico e momentos avaliados

Decorrida a instrumentação dos animais, deu-se início ao protocolo experimental. Inicialmente, foram coletados os valores basais para as variáveis avaliadas. Na sequência, pelo cateter inserido na veia jugular administrou-se o *bolus* de xilazina correspondente ao tratamento o qual o animal estava sendo submetido (A, B ou C). Imediatamente após o término da aplicação do *bolus*, iniciava-se a infusão contínua intravenosa, na taxa predeterminada para o tratamento, por meio da utilização de bomba de infusão<sup>9</sup>. Decorrido cinco minutos do início da infusão contínua, efetuava-se a administração intramuscular da meperidina ou da solução salina, de acordo com o grupo que estava sendo avaliado. Os dados foram coletados em intervalos regulares por 90 minutos, com início a partir da administração do *bolus* de xilazina (Figura 3).

---

<sup>9</sup> Samtronic 670T – Socorro – SP- Brasil



**Figura 3:** Linha do tempo da administração dos fármacos e tempos experimentais.

### 3.6.1 Avaliação Comportamental

Os parâmetros mensurados sempre foram realizados pelo mesmo avaliador o qual era desconhecedor do tratamento, objetivando avaliação subjetivas. A altura da cabeça em relação ao solo foi mensurada por meio da distância, em centímetros, do lábio inferior ao chão, utilizando uma régua graduada fixada ao tronco de contenção (Figura 4). Para diminuição das variações individuais de cada animal, relacionada à altura de cada animal os resultados obtidos foram convertidos em índice de variação (IC) proposto por Silva Junior (2009), de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Índice de variação da AC} = \frac{\text{Valor de AC (cm) do tempo avaliado}}{\text{Valor de AC (cm) do tempo basal}}$$



**Figura 4:** Régua graduada fixada ao tronco para obtenção da altura da cabeça.

O grau de sedação e ataxia foram mensurados utilizando escores de zero a três, segundo proposto por Taylor et al. (2014), como ilustrado no quadro 1.



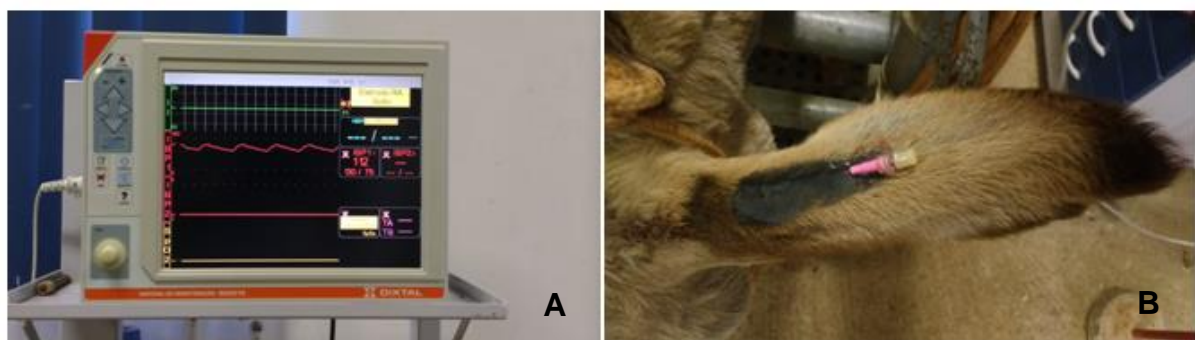
**Quadro 1:** Escores de sedação e ataxia de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de xilazina em diferentes doses e, associada a meperidina. Grupo A (n=6), xilazina na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=3), xilazina na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), xilazina de 0,8 mg/kg/hora, associada a meperidina na dose de 4 mg/kg (TAYLOR et al., 2014)

|                | <b>ESCORE</b>        | <b>SINAIS</b>   |
|----------------|----------------------|---|
| <b>SEDAÇÃO</b> | 0 (Sem sedação)      | Animal alerta, postura normal e responsivo ao contato   |
|                | 1 (Sedação leve)     | Pouca redução da altura de cabeça, relaxamento da musculatura da face, lábio inferior penduloso     |
|                | 2 (Sedação moderada) | Cabeça próxima ao solo, balanço dos membros pélvicos  |
|                | 3 (Sedação intensa)  | Tentativas ou presença de decúbito  |
| <b>ATAXIA</b>  | 0 (Sem ataxia)       | Animal estável  |
|                | 1 (Ataxia leve)      | Redução da estabilidade, com alguma movimentação lateral  |
|                | 2 (Ataxia moderada)  | Movimentação lateral mais intensa, tendência a inclinação   |
|                | 3 (Ataxia intensa)   | Apoio no tronco, membros pélvicos cruzados e, flexões súbitas e frequentes das articulações carpais |

### 3.6.2 Avaliação Cardiorrespiratória

A avaliação cardiorrespiratória inclui a pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD), em mmHg, foram mensuradas por meio da utilização de monitor multiparamétrico<sup>10</sup> conectado a um transdutor de pressão invasiva posicionado à altura da articulação úmero-rádial, ligado, por meio de um extensor, a um cateter inserido na artéria auricular caudal (Figura 5). Já a frequência cardíaca, em batimentos por minuto, foi obtida por meio da auscultação cardíaca (FC) utilizando-se estetoscópio clínico. Por sua vez a frequência respiratória ( $f$ ), expressa em movimentos respiratórios por minuto, foi aferida observando-se a expansão do gradil costal. Estas variáveis foram obtidas em todos os tempos experimentais, conforme descrito previamente (item 3.5).

Os gases sanguíneos do sangue arterial foi realizada por meio da coleta de 1,0 mL de sangue da artéria auricular, em uma seringa de 1,0 mL, com heparina sódica, sendo imediatamente processada em hemogasômetro<sup>11</sup>. Com esta amostra de sangue foi possível avaliar o potencial de hidrogênio (pH), a pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) e de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>). Todos os valores foram corrigidos de acordo com a temperatura retal, expressa em graus Celsius, a qual foi obtida por meio de termômetro de mercúrio inserido no reto dos animais. Estes dados foram obtidos nos tempos T<sub>0</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>10</sub>, T<sub>15</sub>, T<sub>20</sub>, T<sub>30</sub>, T<sub>50</sub>, T<sub>70</sub> e T<sub>90</sub>.



**Figura 5:** (A) Monitor multiparamétrico utilizado para registro da pressão arterial invasiva. (B) Cateter implantado em artéria auricular caudal de asinino submetido a três protocolos anestésicos distintos de infusão contínua de xilazina associada ou não ao cloridrato de meperidina

<sup>10</sup> Dixtal – mod. DX2010 – Módulo de Pressão Arterial Invasiva – Manaus – AM- Brasil

<sup>11</sup> Roche Omni C – Roche Diagnostics

### **3.6.3 Avaliação da motilidade intestinal**

Como proposto por Crosignani (2013), adaptado de Carregaro et al. (2006) e Singh (1997), a motilidade intestinal foi aferida utilizando-se estetoscópio clínico posicionado nos quatro quadrantes abdominais (dorsal direito e esquerdo, ventral direito e esquerdo) por um tempo menor que um minuto entre os diferentes sítios de auscultação e classificados da seguinte forma: zero = ausência de sons audíveis; um = sons tipo crepitação, pouco audíveis e abafados, uma vez por minuto; dois = sons tipo crepitação, pouco audíveis e abafados, duas vezes por minuto; três = sons tipo borborigmas, bem audíveis, uma vez por minuto; quatro = sons tipo boborigmas, bem audíveis, duas vezes por minuto. Dessa forma, a auscultação da motilidade intestinal foi classificada em uma escala de zero a dezesseis, sendo zero ausência de motilidade intestinal e dezesseis presença de hipermotilidade. Estes parâmetros foram obtidos nos tempos  $T_0$ ,  $T_{15}$ ,  $T_{30}$ ,  $T_{50}$ ,  $T_{70}$  e  $T_{90}$ .

Terminado o tempo experimental, os equipamentos e cateteres foram retirados, e os animais encaminhados para um local apropriado para a recuperação anestésica e foram acompanhados até que estivessem aptos para retornar ao piquete.

### **3.7 Análise Estatística**

Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e submetidos à análise de variância de uma via com repetições múltiplas (RM ANOVA), seguido pelo teste de Tukey para os dados paramétricos e teste de Dunn para não paramétricos. Os resultados dos escores de sedação, ataxia e motilidade intestinal foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis.

Aplicou-se o nível de 5% de significância para todos os testes estatísticos. As análises foram realizadas no programa Sigma Plot 11.0 (Systat Software Inc)

## **4. RESULTADOS**

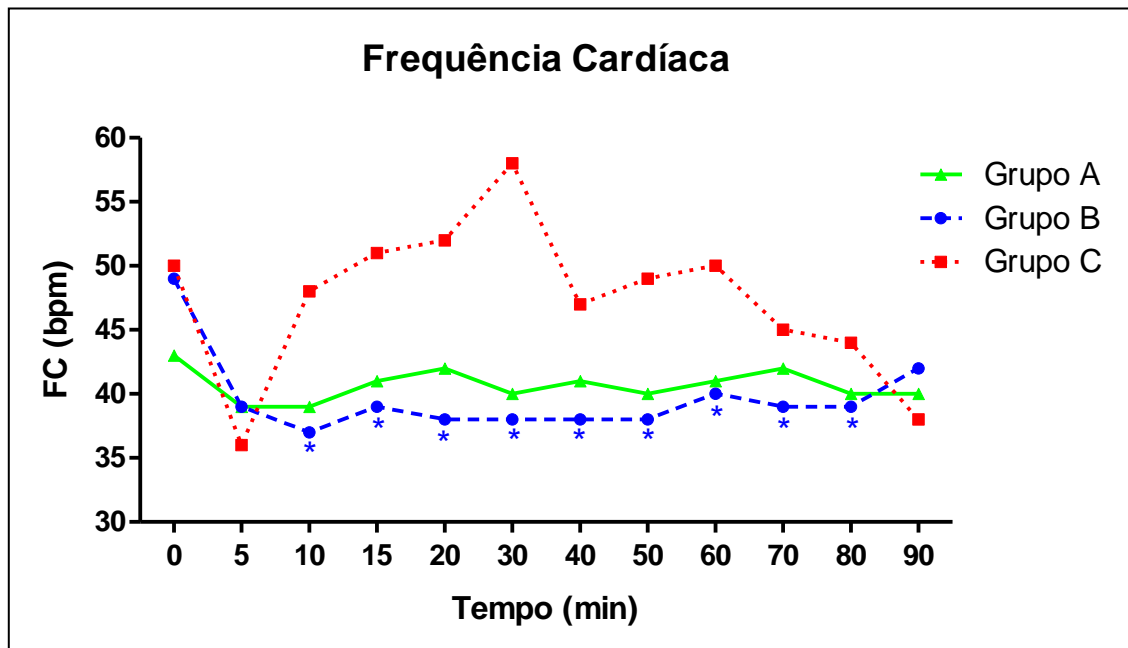
Os resultados deste estudo estão descritos em tabelas, constando as médias e respectivos desvios padrão ou valores de mediana com a mínima e máxima. Os resultados mais significativos foram apresentados em gráficos.

### **4.1 Variáveis cardiorrespiratórias**

Estão descritas em média e desvio padrão na tabela 1.

#### **4.1.1 Frequência cardíaca (FC)**

Foram observadas alterações na frequência cardíaca dos animais do grupo B entre os tempos  $T_5$  e  $T_{80}$ . Não foram observadas diferenças entre os grupos (Tabela 1 e figura 6)



**Figura 6:** Média da frequência cardíaca de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes doses, em associação ou não com o cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada a meperidina na dose de 4 mg/kg em *bolus* administrado em T<sub>5</sub>. T<sub>0</sub> indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão; T<sub>5</sub> a T<sub>90</sub>, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos. O símbolo \* na linha indica valor diferente de T<sub>0</sub>

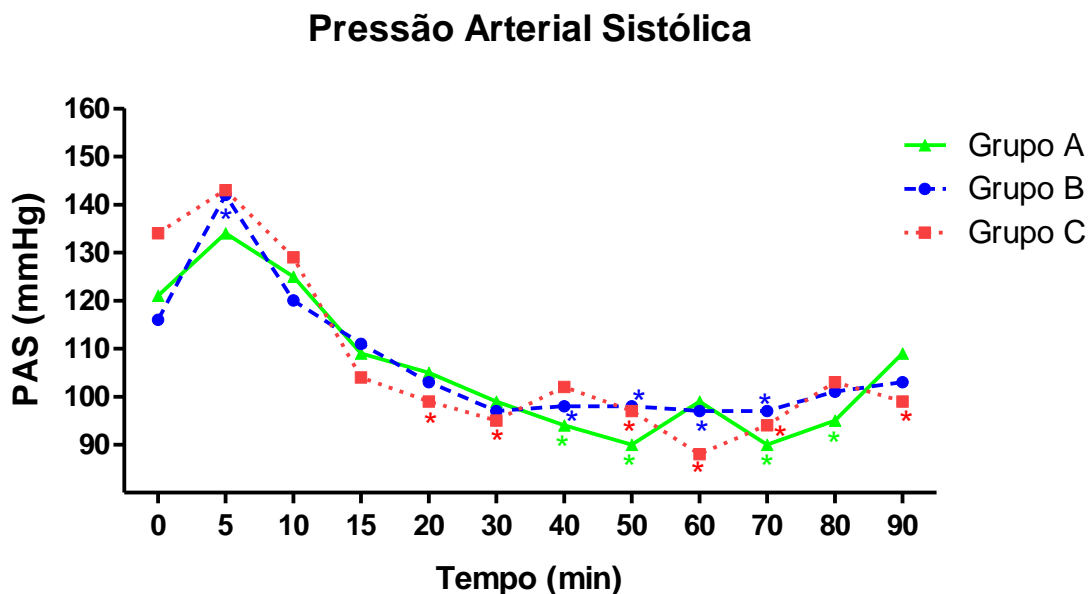
**Tabela 1.** Médias  $\pm$  desvio padrão da média das variáveis cardiorrespiratórias de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes doses associada ou não ao cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada ao cloridrato de meperidina na dose de 4 mg/kg em bolus, administrado em T5. T0 indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão e T5 a T90, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos

|                      |          | T <sub>0</sub> | T <sub>5</sub> | T <sub>10</sub> | T <sub>15</sub> | T <sub>20</sub> | T <sub>30</sub> | T <sub>40</sub> | T <sub>50</sub> | T <sub>60</sub> | T <sub>70</sub> | T <sub>80</sub> | T <sub>90</sub> |
|----------------------|----------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>FC</b><br>(bpm)   | <b>A</b> | 43 $\pm$ 6     | 39 $\pm$ 4     | 39 $\pm$ 3      | 41 $\pm$ 3      | 42 $\pm$ 3      | 40 $\pm$ 4      | 41 $\pm$ 2      | 40 $\pm$ 3      | 41 $\pm$ 2      | 42 $\pm$ 3      | 40 $\pm$ 4      | 40 $\pm$ 5      |
|                      | <b>B</b> | 49 $\pm$ 9     | 39 $\pm$ 2*    | 37 $\pm$ 4*     | 39 $\pm$ 4*     | 38 $\pm$ 3*     | 38 $\pm$ 4*     | 38 $\pm$ 4*     | 38 $\pm$ 4*     | 40 $\pm$ 6*     | 39 $\pm$ 4*     | 39 $\pm$ 5*     | 42 $\pm$ 5      |
|                      | <b>C</b> | 50 $\pm$ 8     | 36 $\pm$ 4     | 48 $\pm$ 17     | 51 $\pm$ 13     | 52 $\pm$ 21     | 58 $\pm$ 27     | 47 $\pm$ 8      | 49 $\pm$ 16     | 50 $\pm$ 20     | 45 $\pm$ 17     | 44 $\pm$ 14     | 38 $\pm$ 2      |
| <b>PAS</b><br>(mmHg) | <b>A</b> | 121 $\pm$ 8    | 134 $\pm$ 9    | 125 $\pm$ 10    | 109 $\pm$ 8     | 105 $\pm$ 9     | 99 $\pm$ 10     | 94 $\pm$ 8*     | 90 $\pm$ 10*    | 99 $\pm$ 23     | 90 $\pm$ 11*    | 95 $\pm$ 13*    | 109 $\pm$ 23    |
|                      | <b>B</b> | 116 $\pm$ 18   | 142 $\pm$ 19*  | 120 $\pm$ 12    | 111 $\pm$ 13    | 103 $\pm$ 13    | 97 $\pm$ 10*    | 98 $\pm$ 11*    | 98 $\pm$ 16*    | 97 $\pm$ 17*    | 97 $\pm$ 10*    | 101 $\pm$ 18    | 103 $\pm$ 15    |
|                      | <b>C</b> | 134 $\pm$ 7    | 143 $\pm$ 13   | 129 $\pm$ 22    | 104 $\pm$ 30    | 99 $\pm$ 32*    | 95 $\pm$ 26*    | 102 $\pm$ 20    | 97 $\pm$ 10*    | 88 $\pm$ 16*    | 94 $\pm$ 18*    | 103 $\pm$ 16    | 99 $\pm$ 17*    |
| <b>PAD</b><br>(mmHg) | <b>A</b> | 93 $\pm$ 13    | 102 $\pm$ 11   | 95 $\pm$ 7      | 79 $\pm$ 15*    | 75 $\pm$ 9*     | 71 $\pm$ 8*     | 73 $\pm$ 10*    | 70 $\pm$ 10*    | 73 $\pm$ 13*    | 70 $\pm$ 8*     | 72 $\pm$ 6*     | 75 $\pm$ 6*     |
|                      | <b>B</b> | 83 $\pm$ 17    | 95 $\pm$ 17*   | 84 $\pm$ 10     | 75 $\pm$ 12     | 68 $\pm$ 9*     | 70 $\pm$ 10*    | 69 $\pm$ 8*     | 68 $\pm$ 9*     | 70 $\pm$ 8*     | 71 $\pm$ 9*     | 74 $\pm$ 8      | 78 $\pm$ 15     |
|                      | <b>C</b> | 82 $\pm$ 14    | 91 $\pm$ 15    | 80 $\pm$ 19     | 65 $\pm$ 26     | 68 $\pm$ 18     | 70 $\pm$ 17     | 66 $\pm$ 9      | 66 $\pm$ 13     | 67 $\pm$ 19     | 69 $\pm$ 9      | 71 $\pm$ 10     | 68 $\pm$ 10     |
| <b>PAM</b><br>(mmHg) | <b>A</b> | 108 $\pm$ 6    | 118 $\pm$ 7    | 109 $\pm$ 8     | 97 $\pm$ 7*     | 92 $\pm$ 7*     | 86 $\pm$ 7*     | 84 $\pm$ 7*     | 80 $\pm$ 9*     | 82 $\pm$ 10*    | 78 $\pm$ 11*    | 82 $\pm$ 8*     | 83 $\pm$ 10*    |
|                      | <b>B</b> | 101 $\pm$ 15   | 116 $\pm$ 16*  | 102 $\pm$ 10    | 93 $\pm$ 11     | 84 $\pm$ 8*     | 84 $\pm$ 8*     | 84 $\pm$ 7*     | 82 $\pm$ 8*     | 83 $\pm$ 11*    | 85 $\pm$ 9*     | 88 $\pm$ 12*    | 93 $\pm$ 16*    |
|                      | <b>C</b> | 108 $\pm$ 9    | 115 $\pm$ 6    | 98 $\pm$ 19     | 79 $\pm$ 29*    | 81 $\pm$ 23*    | 83 $\pm$ 21     | 79 $\pm$ 12*    | 77 $\pm$ 12*    | 78 $\pm$ 16*    | 79 $\pm$ 9*     | 85 $\pm$ 10     | 81 $\pm$ 14*    |
| <b>f</b><br>(mpm)    | <b>A</b> | 21 $\pm$ 4     | 16 $\pm$ 3*    | 14 $\pm$ 3*     | 14 $\pm$ 2*     | 13 $\pm$ 2*     | 14 $\pm$ 5*     | 11 $\pm$ 2*     | 10 $\pm$ 1*     | 11 $\pm$ 2*     | 9 $\pm$ 2*      | 10 $\pm$ 2*     | 9 $\pm$ 2*      |
|                      | <b>B</b> | 30 $\pm$ 24    | 18 $\pm$ 10    | 14 $\pm$ 6*     | 14 $\pm$ 3*     | 14 $\pm$ 4*     | 14 $\pm$ 4*     | 11 $\pm$ 3*     | 10 $\pm$ 2*     | 14 $\pm$ 6*     | 12 $\pm$ 3*     | 9 $\pm$ 1*      | 12 $\pm$ 5*     |
|                      | <b>C</b> | 22 $\pm$ 13    | 17 $\pm$ 8     | 13 $\pm$ 4*     | 12 $\pm$ 3*     | 11 $\pm$ 3*     | 12 $\pm$ 5*     | 11 $\pm$ 3*     | 10 $\pm$ 1*     | 11 $\pm$ 4*     | 11 $\pm$ 2*     | 9 $\pm$ 2*      | 10 $\pm$ 2*     |

Símbolo \* na linha indica valor diferente de T<sub>0</sub>. Teste de Tukey (p $\leq$  0,05).

#### 4.1.2 Pressão arterial sistólica (PAS)

Houve diminuição da pressão arterial sistólica em relação ao T<sub>0</sub> em todos os grupos. Nos animais presentes no grupo A, esta redução ocorreu nos tempos T<sub>40</sub>, T<sub>50</sub>, T<sub>70</sub> e T<sub>80</sub>. No grupo B ocorreu aumento em T<sub>5</sub> e redução entre T<sub>30</sub> e T<sub>70</sub>. Já no grupo C a diminuição ocorreu nos tempos T<sub>20</sub>, T<sub>30</sub>, T<sub>50</sub>, T<sub>60</sub>, T<sub>70</sub> e T<sub>90</sub>. Não foi observado diferença entre os grupos, conforme descrito na tabela 1 e figura 7 (p>0,05).

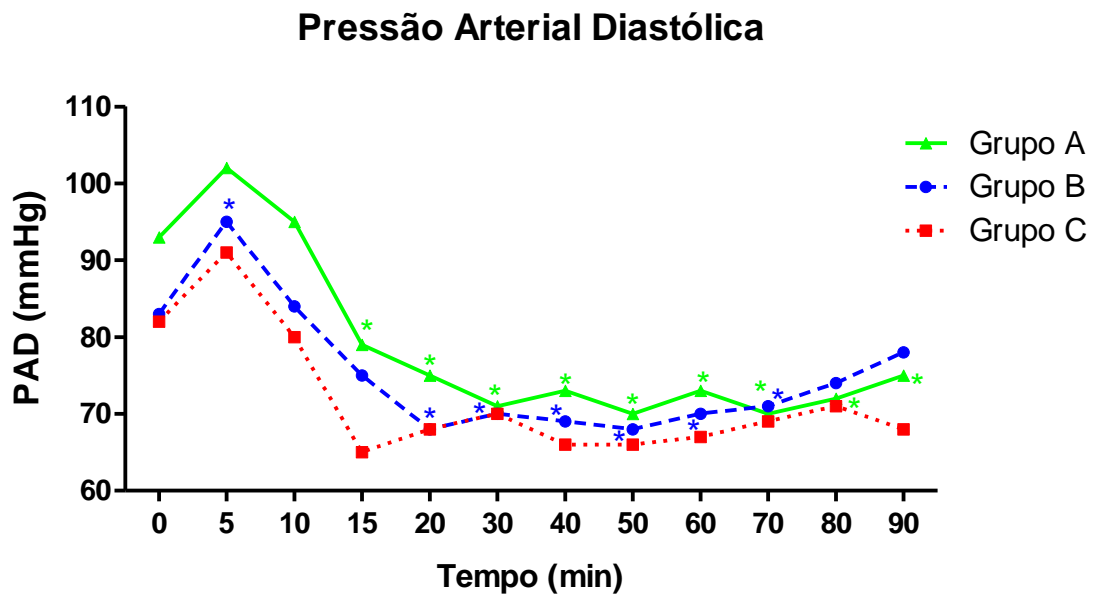


**Figura 7:** Média da pressão arterial sistólica (mmHg) de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes doses, em associação ou não com o cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada a meperidina na dose de 4 mg/kg em *bolus* administrado em T<sub>5</sub>. T<sub>0</sub> indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão; T<sub>5</sub> a T<sub>90</sub>, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos.

O símbolo \* na linha indica valor diferente de T<sub>0</sub>.

#### 4.1.3 Pressão arterial diastólica (PAD)

Foi observada alterações da pressão arterial diastólica em relação ao T<sub>0</sub> em todos os grupos. No grupo A houve redução a partir do T<sub>15</sub> perdurando até o T<sub>90</sub>. No grupo B ocorreu aumento em T<sub>5</sub> e posterior redução entre T<sub>20</sub> e T<sub>70</sub>. Não ocorreram diferenças para pressão arterial diastólica entre os grupos, conforme descrito na tabela 1 e na figura 8.



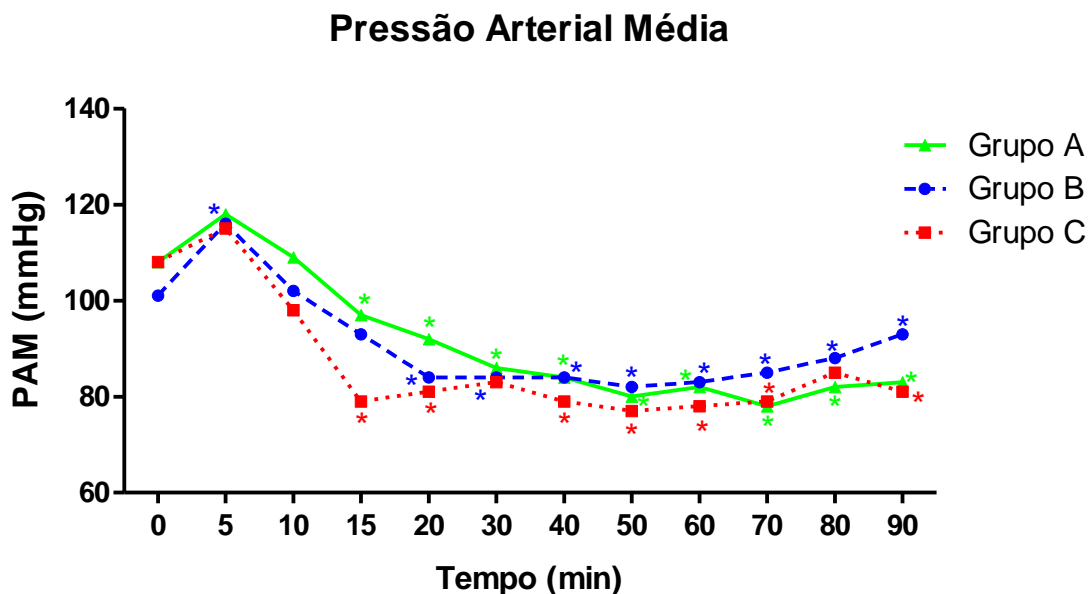
**Figura 8:** Média da média da pressão arterial diastólica (mmHg) de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes doses, em associação ou não com o cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada a meperidina na dose de 4 mg/kg em *bolus* administrado em T<sub>5</sub>. T<sub>0</sub> indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão; T<sub>5</sub> a T<sub>90</sub>, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos.

O símbolo \* na linha indica valor diferente de T<sub>0</sub>.



#### 4.1.4 Pressão arterial média (PAM)

Foi observada redução da pressão arterial média em relação ao T<sub>0</sub> em todos os grupos. No grupo A, tal redução ocorreu a partir do T<sub>15</sub> e perdurou até o T<sub>90</sub>. No grupo B observou-se aumento em T<sub>5</sub> e diminuição entre T<sub>20</sub> e T<sub>90</sub>. Já no grupo C, a redução ocorreu em T<sub>15</sub>, T<sub>20</sub>, T<sub>40</sub>, T<sub>50</sub>, T<sub>60</sub>, T<sub>70</sub> e T<sub>90</sub>. Não foram observadas diferenças para pressão arterial média entre os grupos, conforme descrito na tabela 1 e figura 9.

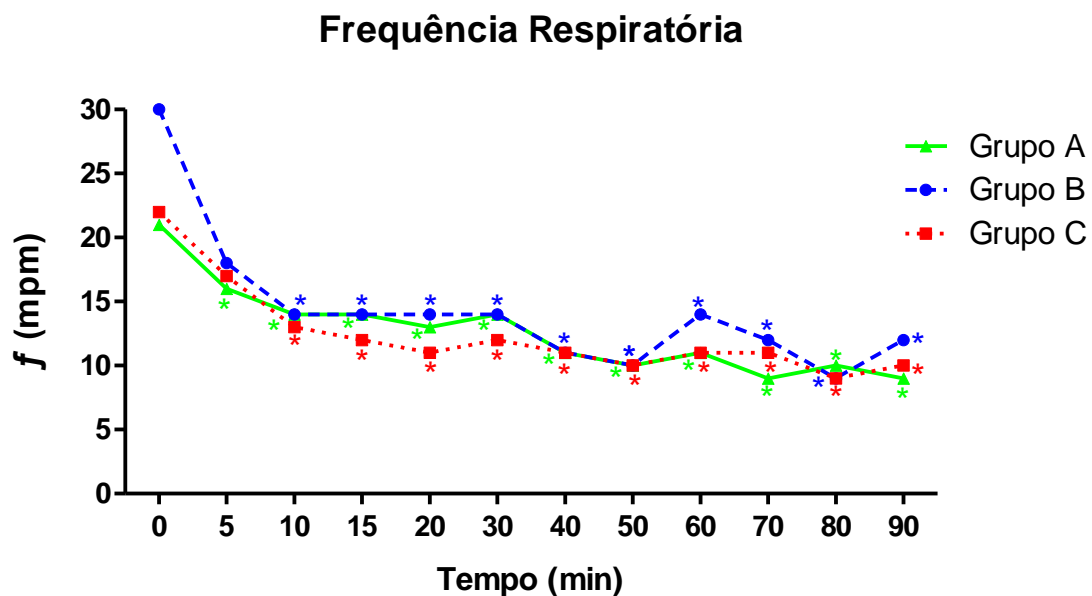


**Figura 9:** Média da pressão arterial média (mmHg) de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes doses em associação ou não com o cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada a meperidina na dose de 4 mg/kg em *bolus* administrado em T<sub>5</sub>. T<sub>0</sub> indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão. T<sub>5</sub> a T<sub>90</sub>, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos.

O símbolo \* na linha indica valor diferente de T<sub>0</sub>.

#### 4.1.5 Frequência respiratória ( $f$ )

A frequência respiratória diminuiu a partir de  $T_5$  até  $T_{90}$  no grupo A. Esta redução ocorreu a partir de  $T_{10}$  e perdurou até  $T_{90}$ , para o grupo B. No grupo C foi observada a entre  $T_{10}$  e  $T_{90}$ . Não houve diferença para a frequência respiratória entre os grupos, conforme observado na tabela 1 e figura 10.



**Figura 10:** Média da frequência respiratória (mpm) de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes doses e, associada a cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada a meperidina na dose de 4 mg/kg em *bolus* administrado em  $T_5$ .  $T_0$  indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão e  $T_5$  a  $T_{90}$ , indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos.

O símbolo \* na linha indica valor diferente de  $T_0$ .

## **4.2 Variáveis hemogasométricas**

Estão descritas sob a forma de média e desvio padrão na tabela 2.

### **4.2.1 Potencial hidrogeniônico (pH)**

Não foram observadas diferenças estatísticas entre momentos e entre grupos, conforme apresentado na tabela 2

### **4.2.2 Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO<sub>2</sub>)**

Como descrito na tabela 2, não houve diferença para os valores de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial, entre os tempos e entre os grupos.

### **4.2.3 Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO<sub>2</sub>)**

Não foram observadas diferenças entre os tempos experimentais e entre os grupos para os valores de pressão parcial de dióxido de carbono, conforme descrito na tabela 2.

### **4.2.4 Saturação da oxihemoglobina (SaO<sub>2</sub>)**

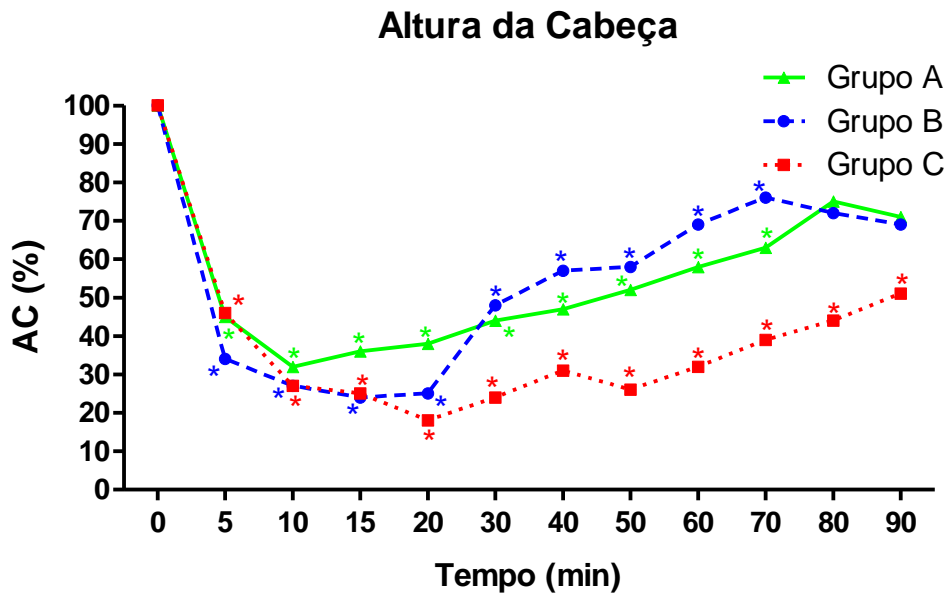
Não houve diferença para os valores de saturação da oxihemoglobina entre os momentos e entre os grupos, conforme observado na tabela 2.

**Tabela 2** Médias  $\pm$  desvio padrão da média das variáveis hemogasométricas de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes dose associada ou não ao cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada ao cloridrato de meperidina na dose de 4 mg/kg em bolus, administrado em T5. T0 indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão e T5 a T90, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos.

|                                   |          | T <sub>0</sub>   | T <sub>5</sub>   | T <sub>10</sub> | T <sub>15</sub>  | T <sub>20</sub> | T <sub>30</sub> | T <sub>50</sub> | T <sub>70</sub>  | T <sub>90</sub> |
|-----------------------------------|----------|------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| <b>pH</b>                         | <b>A</b> | 7,43 $\pm$ 0,02  | 7,41 $\pm$ 0,03  | 7,42 $\pm$ 0,03 | 7,43 $\pm$ 0,03  | 7,42 $\pm$ 0,01 | 7,42 $\pm$ 0,02 | 7,43 $\pm$ 0,02 | 7,42 $\pm$ 0,03  | 7,43 $\pm$ 0,03 |
|                                   | <b>B</b> | 7,43 $\pm$ 0,03  | 7,43 $\pm$ 0,04  | 7,40 $\pm$ 0,02 | 7,42 $\pm$ 0,03  | 7,42 $\pm$ 0,01 | 7,42 $\pm$ 0,01 | 7,43 $\pm$ 0,02 | 7,43 $\pm$ 0,02  | 7,44 $\pm$ 0,03 |
|                                   | <b>C</b> | 7,44 $\pm$ 0,02  | 7,43 $\pm$ 0,02  | 7,43 $\pm$ 0,02 | 7,43 $\pm$ 0,01  | 7,43 $\pm$ 0,02 | 7,43 $\pm$ 0,03 | 7,44 $\pm$ 0,04 | 7,44 $\pm$ 0,03  | 7,46 $\pm$ 0,04 |
| <b>PaO<sub>2</sub></b><br>(mmHg)  | <b>A</b> | 115,2 $\pm$ 14,9 | 98,7 $\pm$ 13,7  | 101,9 $\pm$ 9,9 | 106,8 $\pm$ 6,3  | 104,6 $\pm$ 5,9 | 109,1 $\pm$ 6,6 | 104,1 $\pm$ 8,0 | 108,8 $\pm$ 13,5 | 103,0 $\pm$ 6,9 |
|                                   | <b>B</b> | 106,6 $\pm$ 10,6 | 107,1 $\pm$ 10,4 | 101,7 $\pm$ 6,1 | 111,3 $\pm$ 10,6 | 107,5 $\pm$ 4,9 | 107,7 $\pm$ 3,9 | 103,8 $\pm$ 3,8 | 110,3 $\pm$ 8,2  | 95,4 $\pm$ 8,5  |
|                                   | <b>C</b> | 103,7 $\pm$ 7,4  | 100,9 $\pm$ 10,9 | 101,0 $\pm$ 6,3 | 102,6 $\pm$ 7,2  | 100,0 $\pm$ 5,3 | 98,2 $\pm$ 17,8 | 98,7 $\pm$ 19,9 | 98,2 $\pm$ 9,3   | 98,9 $\pm$ 8,4  |
| <b>PaCO<sub>2</sub></b><br>(mmHg) | <b>A</b> | 35,9 $\pm$ 2,4   | 36,3 $\pm$ 3,6   | 37,2 $\pm$ 3,6  | 37,3 $\pm$ 2,5   | 38,8 $\pm$ 1,6  | 37,9 $\pm$ 3,3  | 39,1 $\pm$ 2,0  | 39,6 $\pm$ 3,1   | 38,9 $\pm$ 2,5  |
|                                   | <b>B</b> | 34,7 $\pm$ 3,3   | 35,9 $\pm$ 3,0   | 38,5 $\pm$ 2,6  | 37,0 $\pm$ 3,4   | 38,4 $\pm$ 2,2  | 38,5 $\pm$ 2,4  | 39,5 $\pm$ 3,2* | 38,3 $\pm$ 1,9   | 38,3 $\pm$ 2,4  |
|                                   | <b>C</b> | 35,1 $\pm$ 2,1   | 36,2 $\pm$ 2,8   | 36,6 $\pm$ 2,5  | 36,7 $\pm$ 4,0   | 37,4 $\pm$ 4,3  | 37,0 $\pm$ 3,6  | 38,2 $\pm$ 3,0  | 39,6 $\pm$ 4,2   | 38,4 $\pm$ 2,2  |
| <b>SaO<sub>2</sub></b><br>(mmHg)  | <b>A</b> | 98,4 $\pm$ 0,5   | 97,5 $\pm$ 1,2   | 97,7 $\pm$ 0,8  | 98,1 $\pm$ 0,5   | 97,9 $\pm$ 0,3  | 98,3 $\pm$ 0,5  | 98,1 $\pm$ 0,5  | 98,3 $\pm$ 0,5   | 98,1 $\pm$ 0,4  |
|                                   | <b>B</b> | 98,1 $\pm$ 0,3   | 97,8 $\pm$ 0,8   | 97,8 $\pm$ 0,7  | 98,2 $\pm$ 0,7   | 98,1 $\pm$ 0,3  | 98,2 $\pm$ 0,3  | 98,1 $\pm$ 0,3  | 98,3 $\pm$ 0,5   | 97,5 $\pm$ 0,8  |
|                                   | <b>C</b> | 98,1 $\pm$ 0,4   | 97,7 $\pm$ 0,8   | 97,8 $\pm$ 0,4  | 97,9 $\pm$ 0,6   | 97,8 $\pm$ 0,3  | 97,4 $\pm$ 1,7  | 97,3 $\pm$ 2,5  | 97,9 $\pm$ 0,7   | 98,1 $\pm$ 0,6  |

### 4.3 Altura da cabeça

Conforme descrito na tabela 3 e na figura 11, houve variação significativa da altura da cabeça em relação ao  $T_0$  em todos os grupos. Nos grupos A e B, a diminuição ocorreu a partir do  $T_5$  e perdurou até o  $T_{70}$ . No grupo C, iniciou-se em  $T_5$  e manteve-se até  $T_{90}$ . Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.



**Figura 11:** Médias da altura de cabeça (índice de variação em percentual) de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes doses e, associada a cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada a meperidina na dose de 4 mg/kg em *bullus* administrado em  $T_5$ .  $T_0$  indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão e  $T_5$  a  $T_{90}$ , indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos.

O símbolo \* na linha indica valor diferente de  $T_0$ .

**Tabela 3** Médias  $\pm$  desvio padrão da média da altura de cabeça de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de cloridrato de xilazina em diferentes doses associada ou não ao cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada ao cloridrato de meperidina na dose de 4 mg/kg em bolus administrado em T5. T0 indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão e T5 a T90, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos.

|          | T0        | T5    | T10        | T15        | T20        | T30        | T40        | T50        | T60        | T70        | T80        | T90        |
|----------|-----------|-------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>A</b> | 1         | 0,45* | 0,32*      | 0,36*      | 0,38*      | 0,44*      | 0,47*      | 0,52*      | 0,50*      | 0,63*      | 0,75       | 0,71       |
|          | <i>DP</i> | -     | $\pm 0,25$ | $\pm 0,21$ | $\pm 0,25$ | $\pm 0,21$ | $\pm 0,24$ | $\pm 0,34$ | $\pm 0,30$ | $\pm 0,39$ | $\pm 0,38$ | $\pm 0,37$ |
| <b>B</b> | 1         | 0,34* | 0,27*      | 0,24*      | 0,25*      | 0,48*      | 0,57*      | 0,58*      | 0,69*      | 0,76*      | 0,72       | 0,69       |
|          | <i>DP</i> | -     | $\pm 0,13$ | $\pm 0,16$ | $\pm 0,18$ | $\pm 0,16$ | $\pm 0,19$ | $\pm 0,27$ | $\pm 0,23$ | $\pm 0,26$ | $\pm 0,16$ | $\pm 0,26$ |
| <b>C</b> | 1         | 0,46* | 0,27*      | 0,25*      | 0,18*      | 0,24*      | 0,31*      | 0,26*      | 0,32*      | 0,39*      | 0,44*      | 0,51*      |
|          | <i>DP</i> | -     | $\pm 0,16$ | $\pm 0,15$ | $\pm 0,12$ | $\pm 0,13$ | $\pm 0,15$ | $\pm 0,11$ | $\pm 0,18$ | $\pm 0,20$ | $\pm 0,20$ | $\pm 0,21$ |

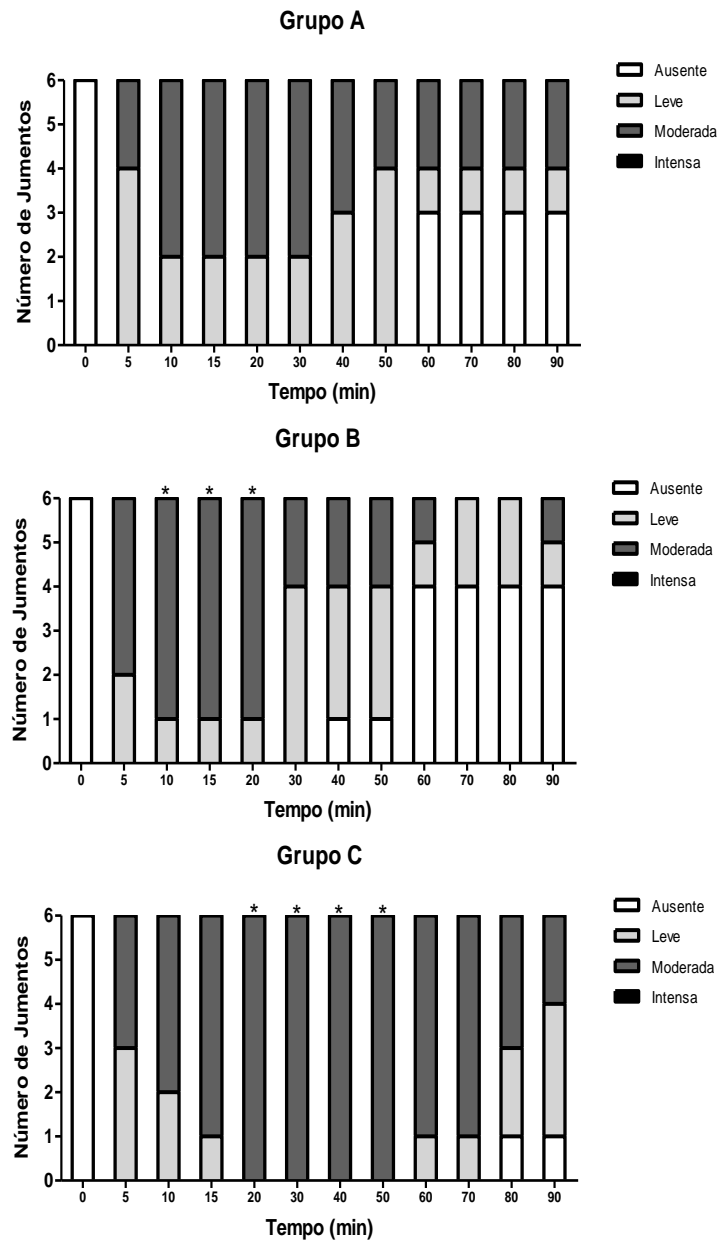
Símbolo \* na linha indica valor diferente de T0. Teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

#### **4.4 Variáveis comportamentais**

Estão descritas em valores de mediana, contendo a mínima e máxima (tabela 4)

##### **4.4.1 Sedação**

Como descrito na tabela 4 e Figura 12, o grupo B apresentou aumento no grau de sedação em relação a  $T_0$ , entre os momentos  $T_{10}$  e  $T_{20}$ . No grupo C, esta diferença foi observada entre os tempos  $T_{20}$  e  $T_{50}$ . Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.



**Figura 12 :** Escores de sedação de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes doses e, associada a cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=3), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada a meperidina na dose de 4 mg/kg em *bolus* administrado em T<sub>5</sub>. T<sub>0</sub> indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão e T<sub>5</sub> a T<sub>90</sub>, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos. O símbolo \* na linha indica valor diferente de T<sub>0</sub>.



#### **4.4.2 Ataxia**

Não houve diferença entre os momentos e entre os grupos para os valores de ataxia.

#### **4.5 Motilidade Intestinal (MI)**

Conforme observado na tabela 4, houve redução em relação ao T<sub>0</sub>, nos grupos A e C. No grupo A, essa redução ocorre em T<sub>15</sub>, já no grupo C é possível observar tal diminuição em T<sub>15</sub> e T<sub>30</sub>. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

**Tabela 4** Mediana (mínima – máxima) das variáveis comportamentais e motilidade intestinal de jumentos submetidos à infusão intravenosa contínua de solução de cloridrato de xilazina em diferentes doses associada ou não ao cloridrato de meperidina. Grupo A (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 1,1 mg/kg/hora; Grupo B (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora; Grupo C (n=6), solução a 10% de cloridrato de xilazina em NaCl 0,9%, na dose de 0,8 mg/kg/hora, associada a cloridrato de meperidina na dose de 4 mg/kg em bolus administrado em T5. T0 indica a avaliação controle, realizada imediatamente antes do início da infusão e T5 a T90, indicam as avaliações realizadas sequencialmente durante 90 minutos.

|                |          | T <sub>0</sub> | T <sub>5</sub> | T <sub>10</sub> | T <sub>15</sub> | T <sub>20</sub> | T <sub>30</sub> | T <sub>40</sub> | T <sub>50</sub> | T <sub>60</sub> | T <sub>70</sub> | T <sub>80</sub> | T <sub>90</sub> |
|----------------|----------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Sedação</b> | <b>A</b> | 0              | 1 (1-2)        | 2 (1-2)         | 2 (1-2)         | 2 (1-2)         | 2 (1-2)         | 2 (1-2)         | 1 (1-2)         | 1 (0-2)         | 1 (0-2)         | 1 (0-2)         | 1 (0-2)         |
|                | <b>B</b> | 0              | 1 (1-2)        | 2 (1-2)*        | 2 (1-2)*        | 2 (1-2)*        | 1 (1-2)         | 1 (0-2)         | 1 (0-2)         | 0 (0-2)         | 0 (0-1)         | 1 (0-1)         | 1 (0-2)         |
|                | <b>C</b> | 0              | 2 (1-2)        | 2 (1-2)         | 2 (2-2)         | 2 (2-2)*        | 2 (2-2)*        | 2 (2-2)*        | 2 (2-2)*        | 2 (2-2)         | 2 (2-2)         | 2 (1-2)         | 1 (1-2)         |
| <b>Ataxia</b>  | <b>A</b> | 0              | 1 (0-2)        | 2 (0-3)         | 1 (0-3)         | 1 (0-3)         | 1 (1-2)         | 1 (0-2)         | 1 (0-1)         | 0 (0-1)         | 0 (0-1)         | 0 (0-0)         | 0 (0-0)         |
|                | <b>B</b> | 0              | 1 (0-1)        | 1 (1-1)         | 1 (1-2)         | 1 (1-3)         | 1 (0-1)         | 0 (0-1)         | 0 (0-1)         | 0 (0-0)         | 0 (0-0)         | 0 (0-0)         | 0 (0-0)         |
|                | <b>C</b> | 0              | 0 (0-0)        | 1 (0-1)         | 1 (1-2)         | 2 (1-3)         | 2 (1-2)         | 2 (1-2)         | 1 (1-2)         | 1 (0-2)         | 1 (0-2)         | 1 (0-3)         | 0 (0-1)         |
| <b>MI</b>      | <b>A</b> | 7 (5-7)        | -              | -               | 0 (0-0)*        | -               | 1 (0-2)         | -               | 4 (2-5)         | -               | 5 (4-9)         | -               | 5 (4-9)         |
|                | <b>B</b> | 10 (8-12)      | -              | -               | 2 (1-2)*        | -               | 3 (1-6)         | -               | 4 (3-5)         | -               | 8 (5-8)         | -               | 5 (4-9)         |
|                | <b>C</b> | 8 (8-9)        | -              | -               | 0 (0-0)*        | -               | 1 (0-1)*        | -               | 2 (0-2)         | -               | 1 (0-2)*        | -               | 2 (0-3)         |

Símbolo \* na linha indica valor diferente de T<sub>0</sub>. Teste de Kruskal-Wallis (p≤ 0,05).

## 5. DISCUSSÃO

Este estudo descreve os efeitos comportamentais e cardiorrespiratórios de jumentos submetidos à infusão contínua de xilazina associada ou não a meperidina. A associação de  $\alpha_2$ -agonistas juntamente a agonistas opioides há muito vem sendo utilizada para promover contenção química em equinos (VALVERDE, 2010; TAYLOR et al., 2014) e jumentos (LIZARRAGA, CASTILLO-ALCALA, 2015) em posição quadrupedal.

Com relação a frequência cardíaca, neste estudo, ela apresentou queda logo no início da infusão contínua de xilazina em todos os grupos. Apesar de ocorrido tal queda os valores apresentaram dentro dos limites observado por Yousef (1979). Para a espécie esta diminuição é justificada ao aumento da pressão arterial (SPINOSA e GÓRNIK, 2011; THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 2007) e em resposta aos baroreceptores ocorre redução na frequência cardíaca (TAYLOR, 1985).

Neste estudo todos os animais apresentaram um quadro de hipertensão transitória nos primeiros minutos experimentais em seguida de redução das pressões arteriais. Joubert et al. (1999), em seu estudo, também associou um agonista alfa-2 a um agonista opioide, o autor também observou um quadro semelhante de aumento transitório na pressão arterial. Estes sinais podem ser explicados devido a estimulação de receptores alfa 1 periféricos, o que promoverá aumento na resistência vascular periférica e conseqüente elevação da pressão arterial (VALVERDE, 2010; JOUBERT et al., 1999). A fase de hipertensão inicial também é mediada pela a ativação dos receptores alfa 2 pós sinápticos periféricos que promovem contração da musculatura lisa vascular produzindo vasoconstricção (THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 2007).

Após a hipertensão ocorre queda da resistência vascular sistêmica e no tônus simpático promovendo hipotensão leve e prolongada (CLARKE e TAYLOR, 1986; DAUNT, 1995; DUTHIE, 1987). Para Gross (2003) o período de hipotensão pode estar relacionado com a ativação de receptores alfa 2 centrais e com a diminuição da atividade central do sistema nervoso simpático.

Não foram encontrados na literatura pesquisada valores de pressão arterial de jumentos em repouso, porém, no presente estudo os animais apresentaram-se dentro dos intervalos normais de equinos observados por Magdesian (2004). Consideram-se que valores de pressão arterial média acima de 60 mmHg adequados para manter a perfusão tecidual e o débito cardíaco (MUIR e HUBBELL, 2009).

A frequência respiratória diminuiu em todos os grupos experimentais. No grupo A a redução iniciou-se a partir de T<sub>10</sub> e nos grupos B e C a partir de T<sub>15</sub>. Nos três grupos esta bradipnéia perdurou até o fim dos tempos experimentais. Apesar de ocorrido tal diminuição durante o procedimento, não foram observadas alterações na pressão parcial dos gases sanguíneos. Como relatado por Lenke (2007), Raptopoulos e Weaver (1984) a xilazina possui capacidade de promover redução na frequência respiratória, porém, em doses recomendadas, não provocam alterações no pH arterial, na PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub> em cavalos. Resultados semelhantes foram observados por Coelho (2009), em jumentos pré medicados com xilazina.

A pressão parcial arterial do oxigênio, neste estudo, se manteve sempre acima de 80 mmHg o que é ideal para animais que estão respirando ar ambiente e a pressão parcial arterial do dióxido de carbono permaneceu dentro dos valores normais para equinos saudáveis que são de 35 a 45 mmHg (THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 2007). Considera-se na maioria das espécies acidose respiratória quando a PaCO<sub>2</sub> está acima de 50 mmHg e alcalose respiratória quando observam-se valores menores que 35 mmHg (MUIR e HUBBELL, 2009). Neste estudo não ocorreu nenhum quadro de alcalose ou acidose respiratória.

No presente trabalho, dois animais presentes no grupo C apresentaram sinais de hiperreflexia, salivação e sudorese intensa, cinco minutos após a administração de meperidina mesmo quando aplicada por via intramuscular. Segundo Górnaiak (2002) tais sinais podem estar relacionados a capacidade do fármaco em liberar histamina quando aplicada por via intravenosa. Este quadro cessou cerca de 30 minutos após o surgimento dos primeiros sinais.

Embora foi nítido que os animais de todos os grupos apresentaram escores de sedação após a administração de xilazina, estes sinais se manifestaram significativamente apenas nos grupos B (T<sub>10</sub>, T<sub>15</sub>, e T<sub>20</sub>) e C (T<sub>20</sub>, T<sub>30</sub>, T<sub>40</sub> e T<sub>50</sub>). Uma

possível explicação para este fato, segundo Lizarraga e Castillo-Alcala (2015), é que a quantificação dos escores de sedação é difícil e ainda não existe um sistema de classificação validado para jumentos. Os autores ainda relatam que o baixo número de animais pode contribuir para a diminuição das análises experimentais. Neste estudo foi utilizado um modelo adaptado de classificação do grau de sedação proposto por Taylor et al. (2014) para a avaliação em equinos.

Não ocorreram diferenças para sedação entre os grupos, mas observou-se que os animais no grupo B, quando receberam apenas xilazina isoladamente, os animais apresentaram sedação moderada por menos tempo quando os animais foram submetidos ao tratamento C. Uma possível explicação para este fato é capacidade dos opioides em produzir sedação discreta (TAYLOR, 1986), além do fato de a meperidina possuir ação em receptores  $\kappa$  (MUIR, 1991) os quais estão relacionados à indução de sedação (KAMERLING et al., 1989; MUIR e ROBERTSON, 1985). Joubert et al. (1999) em seu estudo associou um fármaco alfa 2 agonista (detomidina) a um opióide (butorfanol) e observou que os jumentos que receberam a essa associação apresentaram maior grau de sedação em relação aos que receberam apenas o alfa 2 agonista isoladamente.

Os animais presentes neste estudo não tiveram alterações significativa no grau de ataxia em nenhum dos grupos experimentais, embora foi observada variação de leve a moderada em alguns animais. Elkhenany (2011) observou ataxia moderada, com movimento lateral e apoio ao tronco, em jumentos cinco minutos após uma injeção contendo 1,1 mg/kg de xilazina por via IV e estes sinais perduraram até 30 minutos. Rosa (2014) relatou em seu estudo que a ataxia, em jumentos, foi dose-dependente e também variava de acordo com a via de administração, sendo que os animais que receberam a xilazina por via intramuscular apresentavam ataxia mais leve do que os que receberam por via intravenosa.

A hipomotilidade observada em todos os grupos pode ser explicada pelo fato de a xilazina reduzir a motilidade intestinal e aumentar o tempo do trânsito do bolo alimentar (LEMKE, 2007), devido ao estímulo dos receptores alfa 2 pré-sinápticos do subtipo alfa 2a (VALVERDE, 2010). A hipomotilidade mais prolongada observada no grupo C pode ter sido decorrente da característica da meperidina em ligar-se a receptores do tipo  $\mu$  (THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 2007), localizados no

plexo mesentérico do trato gastrointestinal, os quais provocam diminuição do trânsito intestinal. (BRANSON; GROSS; BOOTH; 2001).

A respeito das medidas de altura da cabeça em relação ao solo foi observada diferença para o  $T_0$  em todos os grupos. A xilazina nas doses de 1,1 mg/kg/hora/IV (Grupo A) e 0,8 mg/kg/hora/IV (Grupo B) promoveram redução da AC por 70 minutos, enquanto na dose 0,8 mg/kg/hora associada a 4mg/kg/IM de meperidina por todo o tempo experimental. Não foram encontrados na literatura copilada trabalhos com utilização de xilazina por infusão contínua em jumentos ou mesmo de sua associação à meperidina. Porém, Rosa (2014) observou que a xilazina administrada pela via IV nas doses de 0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg provocou abaixamento de cabeça por 30, 45 e 60 minutos respectivamente. O autor observou, ainda, que a redução na altura da cabeça foi dose dependente.

Com relação ao Grupo C, o tempo o qual os animais permaneceram com a altura da cabeça reduzida em relação ao solo foi de 90 minutos, esse fato, assim como observado no grau de sedação citado anteriormente, pode ser explicado pela capacidade da meperidina em agir sobre os receptores  $\kappa$ , que estão relacionados a indução de sedação (MUIR, 1991; KAMERLING et al., 1989; MUIR; ROBERTSON, 1985). Lizarraga e Castillo-Alcala (2015) observaram que a xilazina em jumentos produz abaixamento da cabeça. Porém, quando o fármaco é associado a um opioide, no caso o butorfanol, a redução na altura da cabeça foi mais significativo.

Embora a avaliação da altura da cabeça seja descrita como uma parte da escala de avaliação do grau de sedação em jumentos (JOUBERT et al., 1999; ELMAGHRABY; ATTA, 1997), Lizarraga e Castillo-Alcala (2015) utilizaram-na como uma ferramenta separada para avaliar a sedação destes animais e observaram que, a partir dos resultados observados em seu estudo, esta avaliação pode ser um parâmetro mais confiável do que a avaliação subjetiva de escores de sedação para jumentos. Os autores ainda informam que mais estudos são necessários para determinar este método de avaliação.

O presente estudo não teve o objetivo de avaliar a capacidade analgésica da meperidina em jumentos. Porém, Muir e Robertson (1985), quantificaram o poder analgésico deste fármaco em equinos e concluíram que em doses de 1 mg/kg é capaz de produzir analgesia visceral em média de 36 minutos.



## **6. CONCLUSÃO**

Com base nos resultados obtidos, pode-se inferir que o cloridrato de meperidina associado ao cloridrato de xilazina em infusão contínua proporcionou estado de sedação satisfatório, com mínimos efeitos cardiorrespiratório nos jumentos em posição quadrupedal. Pode-se afirmar que a meperidina provocou maior tempo na redução da altura de cabeça em relação ao solo nestes animais.



## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRANSON, K. R.; GROSS, M. E. Agonistas e antagonistas opióides. In: ADAMS, H. R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, cap. 13, p. 224-248.

BRANSON, K. R.; GROSS, M. E.; BOOTH, N. H. Opioid agonists and antagonists. In: Adams H. R., **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. Ames: Iowa State Press, 2001, p. 274-310.

CAMPBELL, I. K. B.; KLAVANO, P. A., RICHARDSON, P., ALEXANDER, J. E. Hemodynamic effects of xylazine in the calf. **American Journal of Veterinary Research**; v. 40, p. 1777-1780. 1979.

CARREGARO, A. B.; TEIXEIRA NETO, F. J.; BEIER, S. L.; LUNA, S. P. L. Cardiopulmonary effects of buprenorphine in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, n. 10, p. 1675-1680, 2006.

CLARKE, K. W.; TAYLOR, P. M. Detomidine: a new sedative for horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 18, p. 366–370, 1986.

COELHO, C. M. M. **Anestesia intravenosa total com cetamina-propofol ou cetamina-xilazina-egg em infusão contínua em asininos pré-medicados com xilazina**. 2009. 93 f. Dissertação (Mestrado em Patologia Clínica e Cirurgia Animal) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Goiás, Goiás, 2009

CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. Medicação Pré-anestésica. In: FANTONI, D. T. & CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2. Ed. São Paulo: Roca, 2009, p. 217-227.

CROSIGNANI, N. **Estudo Farmacocinético e Farmacodinâmico do cloridrato metadona por via oral, intramuscular e intravenosa e carreadores lipídicos nanoparticulados de metadona via oral em equinos**. 2013. 87f. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2013.

DAUNT, D. A. Detomidine in equine sedation and analgesia. **Compendium of Continuing Education**, v. 15, p. 1405–1411, 1995.

DUTHIE, D. J. R.; NIMMO, W. S. Adverse effects of opioid analgesic drugs. **British Journal of Anaesthesia**, v. 59, p. 61–67, 1987.

ELKHENANY, H. A. Evaluation of sedative and analgesic effect of Xylazine, Detomidine and Butorphanol referring to their reversal with some alfa-2 atagonist in donkeys. **Research Gate**, 2011. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/259763116>>. Acesso em: 08/02/2016

El-Maghraby, H. M.; Atta, A. H. Sedative and analgesic effects of detomidine with and without butorphanol in donkeys. **Assiut Veterinary Medical Journal**, v. 37, 1997.

GALATOS, A. D. Anesthesia and Analgesia in Sheep and Goats. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**. v. 27, p. 47–59, 2011.

GÓRNIAK, S. L.; Hipnoanalgésicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. *Farmacologia aplicada a medicina veterinária*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 15, p. 158-166.

GROSS, M. E. Tranquilizantes, agonistas alfa 2-adrenérgicos e agentes relacionados. In: ADAMS, H. R.. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p. 249-284.

GUPTA, R.B.; YADAB, M.P.; UPPAL PK, et al. Lower susceptibility of donkeys to equine herpes virus and equine infectious anaemia virus in comparison to horses. In **Proceedings. Third Int Colloquium on Working Equines**, 112-116, 1998.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. Anaesthesia of sheep, goats and other herbivores. In: **Veterinary anaesthesia**. London: WB Saunders, 2001, p. 341–66.

HODGSON, D. S. Cardiopulmonary effects of xylazine and acepromazine in pregnant cows in late gestation. **American Journal of Veterinary Research**., v. 63, p. 1695-1699, 2002.

HUBBELL, J. A. E. Horses. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J. C.; GRIM, K. A. **LUMB & JONES Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4 ed., Iowa: Blackwell Publishing, p. 717-729, 2007.

JOUBERT K.E., BRIGGS P., GERBER D. et al. The sedative and analgesic effects of detomidine-butorphanol and detomidine alone in donkeys. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 70, p. 112–118, 1999.

KAMERLING. S.; WOOD, T.; DeQUICK, D.; WECKMAN, T. J.; TAI, C. BLAKE, J. W., TOBIN, T. Narcotic analgesics, their detection and pain measurement in the horse: A review. **Equine Veterinary Journal**, v.21, n.1, p. 4-12, 1989.

LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories and analgesic adjuvants. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **LUMB & JONES Veterinary Anesthesia**. 4. ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. cap. 10, p. 241-271.

LEMKE, K. A. Anticholinergics and Sedatives. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J. C.; GRIM, K. A. **LUMB & JONES Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4 ed., Iowa: Blackwell Publishing, 2007 p. 203-239.

LIZARRAGA, I.; BETHS, T. A comparative study of xylazine-induced mechanical hypoalgesia in donkeys and horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p. 533–538, 2012.

LIZARRAGA, I; CASTILLO-ALCALA, F. Sedative and mechanical hypoalgesic effects of butorphanol in xylazine-premedicated donkeys. **Equine Veterinary Journal**. v. 47, p. 308-312, 2015.

MAGDESIAN, K. G. Monitoring the critically in equine patient. **Veterinary Clinics Equine Practice**. Philadelphia, v. 20, p. 11-39, 2004.

MARTINS, R. T.; ALMEIDA D. B.; MONTEIRO, F. M. R.; KOWACS, P. A.; RAMINA, R. Receptores opióides até o contexto atual. **Revista Dor**, v. 13, p. 75-79, 2012

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas: textos e atlas colorido**. 6.ed. Rio de Janeiro/RJ: Guanabara Koogan, 2011. 467p

MATTHEWS, N.S.; TAYLOR, T.S. Anesthetic Management of Donkeys and Mules. In: **Recent Advances in Anesthetic Management of Large Domestic Animals**, Steffey E.P. (Ed.). Publisher: International Veterinary Information Service, July, 2000. Disponível em: [www.ivis.org/advances/Steffey\\_Anesthesia/matthews\\_donkeys/ivis.pdf](http://www.ivis.org/advances/Steffey_Anesthesia/matthews_donkeys/ivis.pdf). Acesso em: 20/11/2015.

MUIR, W. W. Standing chemical restraint in horse. In: MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy**. St Louis: Mosby, 1991, p. 247-281.

MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine Anesthesia Monitoring and Emergency Therapy**. Missouri: Saunders, 2 ed. 478p., 2009.

MUIR, W. W.; ROBERTSON, J. T. Visceral analgesia: Effects of xylazine, butorphanol, meperidine and pentazocine in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 10, p. 2081-2084, 1985.

.

RAPTOPOULOS D.; WEAVER, B. M. Q. Observations following intravenous xylazine administration in steers. **Veterinary Records**, v. 11, p. 567-9, 1984.

ROSA, A. C. **A farmacocinética e os efeitos sedativos e comportamentais dos cloridratos de xilazina e de detomidina, administrados por diferentes vias, em asininos Nordestinos (*Equus asinus*)**. 2014. 73 f. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2014.

ROSCOE, M. P. **Avaliação de seis protocolos de sedação para procedimentos odontológicos em equinos**. 2007. 59f. Dissertação (Mestrado em Ciencia Animal)

– Escola de Veterinária da UFMG, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

SILVA JUNIOR, J. R. da; **Efeitos do tramadol isolado ou associado a xilazina em equinos.** 2009. 85f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2009.

SINGH, S.; MCDONELL, W.; YOUNG, S.; DYSON, D. The effect of glycopyrrolate on heart rate e intestinal motility in conscious horses. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 24, p. 14-19, 1997.

SOUZA, G. A. F.; ARAÚJO, A. L.; PARENTONI, R. N.; BRASIL, A. W. L.; NETO, P. I. N.; SOUZA A. P. TRANQUILIZAÇÃO DE ASININOS (EQUUS ASINUS) com ACEPROMAZINA ASSOCIADA. **Anais do 38 Conbravet.** 2011.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L. Traquilizantes, relaxantes musculares de ação central e antidepressivos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária.** 5 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária.** 4 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

TAYLOR, P.; COUMBE, K.; HENSON, F.; SCOTT, D.; TAYLOR, A. Evaluation of sedation for standing clinical procedures in horses using detomidine combined with buprenorphine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, p. 14–24, 2014.

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

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **LUMB & JONES Veterinary Anesthesia.** 4. ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007.

VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **Veterinary Clinics of America: Equine Practice**, v. 26, p. 515-532, 2010.

WAGNER II, L. E.; EATON, M.; SALAS, S. S.; GINGRICH K. J. Meperidine and Lidocaine Block of Recombinant Voltage-Dependent Na Channels Evidence that Meperidine is a Local Anesthetic. **Anesthesiology American Societ of Anesthesiologists**, v. 91, p. 1481-1490, 1999

WAGNER, A. E.; MUIR, W. W.; HINCHCLIFF, K. W. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, p. 651-657, 1991.

YOUSEF, M. K. The burro: a new backyard pet? **California Veterinary.** Sacramento, p. 31-34, 1979.