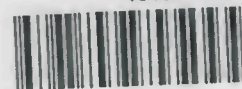


**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE XILAZINA E
DOXAPRAM NA RECUPERAÇÃO DE CAVALOS
ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO**

**Mônica Midon
Médica Veterinária**

1310012558



2017



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

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE XILAZINA E
DOXAPRAM NA RECUPERAÇÃO DE CAVALOS
ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO**

Mônica Midon

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão

Coorientador: Dr. André Escobar

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.

2017

	619:612.887:636.1 (043)=690
CLAS	M627e
TOMBO	12558

M627e Midon, Mônica
 Efeitos da administração de xilazina e doxapram na
 recuperação de cavalos anestesiados com isoflurano / Mônica
 Midon. -- Jaboticabal, 2017
 vii, 60 f. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
 Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2017
 Orientador: Carlos Augusto Araújo Valadão
 Coorientador: André Escobar
 Banca examinadora: Suzane Lilian Beier, Guilherme de
 Camargo Ferraz
 Bibliografia

1. Agonistas adrenérgicos. 2. Analéptico respiratório. 3.
 Anestesia geral inalatória. 4. Ataxia. 5. Equinos. I. Título. II.
 Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:612.887:636.1

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –
 Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE XILAZINA E DOXAPRAM NA RECUPERAÇÃO DE CAVALOS ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO

AUTORA: MÔNICA MIDON

ORIENTADOR: CARLOS AUGUSTO ARAÚJO VALADÃO

COORDENADOR: ANDRÉ ESCOBAR

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em **CIRURGIA VETERINÁRIA**, pela Comissão Examinadora:



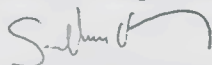
Dr. ANDRÉ ESCOBAR

Anesthesiology Department / Cornell University - Ithaca/EUA (Participação por Videoconferência)



Profa. Dra. SUZANE LILIAN BEIER

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / UFMG - Belo Horizonte/MG (Participação por Videoconferência)



Prof. Dr. GUILHERME DE CAMARGO FERRAZ

Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 21 de agosto de 2017

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Mônica Midon – nascida em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, em 05 de abril de 1989. Ingressou no curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS em março de 2007, concluindo-o em dezembro de 2012, com o trabalho intitulado “Uso de Anti-inflamatórios não esteroidais na terapêutica analgésica de pequenos animais”, sob a orientação do Prof. PhD ACVAA diplomate Cláudio Corrêa Natalini. Em fevereiro de 2013 iniciou no programa de Residência em Anestesiologia Veterinária na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Unesp - Câmpus de Botucatu, sob a orientação do Prof. PhD ECVAA diplomate Stélio Pacca Loureiro Luna, o qual concluiu em fevereiro de 2015. Em março de 2013 iniciou o curso de pós-graduação *latu sensu* Pós-graduação em Anestesiologia Veterinária – PAV, com conclusão em abril de 2015 com o trabalho intitulado “Influência do cloridrato de xilazina na qualidade da recuperação de equinos submetidos à anestesia geral – resultados parciais”, sob orientação do Prof. PhD ECVAA diplomate Stélio Pacca Loureiro Luna. Em agosto de 2015 ingressou no curso de Mestrado do Programa de Cirurgia Veterinária, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Unesp – Câmpus de Jaboticabal. Durante o período do mestrado foi bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

"Though my eyes could see, I still was a blind man
Though my mind could think I still was a mad man"

(Kerry Livgren)

AGRADECIMENTOS

Aos cavalos Trufa, Angélica, Ross, Loira, Minie e Alegria, graças aos quais esse estudo pode ser desenvolvido, e os únicos os quais não tiveram escolha própria em participar ou não.

A equipe Darcio, Diego, Walter, Gabriel e Giulia, como um todo, pois sem os quais a realização deste trabalho não teria sido possível.

A minha mãe Silvia, mais do que agradecer a compreensão, eu peço desculpas pela ausência nos últimos dois anos.

Ao meu mentor, professor Cláudio Natalini, por toda ajuda, conselhos, conversas, por ser um exemplo de profissional e ser humano, e principalmente por nunca deixar que eu desistisse.

Ao professor André Escobar, por todo conhecimento passado e todas oportunidades que me foram dadas durante o mestrado, mas principalmente pela amizade, principalmente nos momentos difíceis.

Aos colegas do Laboratório pelas experiências e momentos compartilhados. Darcio e Diego, por todas conversas, ensinamentos, experimentos, furadas, churrascos e risadas, vocês viraram irmãos para mim. Às minhas *sisters* Rozana e Giulia por terem me acolhido desde o início, pelas conversas e momentos compartilhados. À Gabriela e à Vanessa, que chegaram um pouco depois, mas estão sendo fundamentais nesta reta final.

Aos professores Bruno Minto - por toda orientação e ajuda, Carlos Valadão e Guilherme Ferraz - que contribuíram para a realização do projeto, agradeço também pelos ensinamentos direta e indiretamente passados.

Aos profesoeres Paulo Canola e Luis Gustavo Dias, pelas contribuições dadas no exame de Qualificação.

A todos os 'Anestesiologistas do HV', residentes da Cirurgia de Grandes Animais, funcionários do hospital veterinário, em especial aos do setor de Grandes Animais, ao Deco, e à Pamela Freitas, todos vocês contribuíram com o meu crescimento profissional e pessoal.



À Holliday Indústrias Farmacêuticas pelo apoio financeiro, e à Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio concedido em forma de bolsa.

SUMÁRIO

	Página
Resumo.....	li
Abstract.....	lii
Lista de Abreviaturas.....	lv
Lista de Tabelas.....	Vi
Certificado da Comissão de Ética no Uso de Animais.....	Vii
CAPÍTULO 1 – Considerações Gerais.....	01
1.1 Introdução.....	01
1.2 Revisão de Literatura.....	03
1.2.1 Considerações iniciais.....	03
1.2.2 Recuperação anestésica.....	04
1.2.3 Protocolos de recuperação.....	07
1.2.4 Escalas de recuperação anestésica.....	09
1.3 Hipótese.....	11
1.4 Objetivo Geral.....	11
1.4.1 Objetivos Específicos.....	11
1.5 Referências.....	12
CAPÍTULO 2 - Efeitos do doxapram na qualidade da recuperação de cavalos anestesiados com isoflurano.....	17
RESUMO.....	17
2.1 Introdução.....	19
2.2 Materiais e métodos.....	20
2.2.1 Animais.....	21
2.2.2 Protocolo Anestésico.....	21
2.2.3 Desenho Experimental.....	23
2.2.4 Avaliação da Recuperação Anestésica.....	23
2.2.5 Análise Estatística.....	25
2.3 Resultados.....	25
2.4 Discussão.....	31
2.5 Referências.....	36
CAPÍTULO 3 – Considerações Finais.....	40
ANEXO I.....	41
ANEXO II.....	42
ANEXO III.....	45

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE XILAZINA E DOXAPRAM NA RECUPERAÇÃO DE CAVALOS ANESTESIADOS COM ISOFLURANO

RESUMO – A recuperação é uma fase crítica na anestesia de equinos. Tentativas precoces de retornar à posição quadrupedal são normalmente fracassadas podendo ocasionar quedas, injúrias e até mesmo fraturas. Técnicas para melhorar a qualidade de recuperação incluem o uso de agonistas adrenérgicos do tipo α_2 , os quais objetivam, neste contexto, a sedação do paciente, aumentando o tempo de decúbito e possibilitando maior tempo de eliminação do anestésico inalatório residual. O doxapram é um fármaco caracterizado por provocar aumento na frequência respiratória e, potencialmente, pode aumentar o *clearance* dos anestésicos inalatórios. Neste contexto, objetivou-se verificar a influência da administração dos fármacos xilazina e doxapram no tempo e na qualidade da recuperação de equinos submetidos à anestesia geral inalatória com isoflurano. Seis cavalos foram anestesiados durante 90 minutos quatro vezes, com intervalo de duas semanas entre os procedimentos, recebendo aleatoriamente os seguintes tratamentos após a interrupção do anestésico inalatório: xilazina 0,2 mg/kg, ou xilazina e doxapram (0,2 e 0,1 mg/kg, respectivamente), ou xilazina e doxapram (0,2 e 0,2 mg/kg, respectivamente), ou solução NaCl 0,9%. Todas recuperações foram filmadas e avaliadas por dois observadores não cientes dos tratamentos, por meio da escala visual analógica e escala qualitativa descritiva. Os escores foram analisados quanto à concordância por BlandAltman e quanto à diferença pela RM ANOVA, seguido pelo teste de Tukey ($p < 0,05$), assim como os demais parâmetros aferidos. Não houve diferença nos tempos de recuperação avaliados entre os grupos. Em relação aos escores, o grupo que recebeu apenas xilazina apresentou as melhores recuperações, seguido da dose mais alta de doxapram, grupo controle e o grupo com a dose de 0,1 mg/kg. A adição de doxapram no protocolo de re-sedação em equinos anestesiados com isoflurano não promoveu melhora qualitativa e não alterou tempo de recuperação da anestesia.

Palavras-Chave: Agonistas Adrenérgicos, Analéptico Respiratório, Anestesia Geral Inalatória, Ataxia, Equinos



EFFECTS OF XYLAZINE AND DOXAPRAM ON RECOVERY OF ISOFLURANE-ANESTHETIZED HORSES

ABSTRACT – Recovery is a critical stage on equine anesthesia. Early attempts to assume upright position are seldom successful and frequently result on falls, injuries and even fractures. Techniques to improve anesthetic recovery include the use of α_2 -adrenergic agonists at recovery in order to increase the recumbency time permitting clearance a broader residual inhalational anesthetic. Doxapram is characterized by increasing respiratory rate. Potentially it can increase inhaled anesthetics clearance. The purpose of the present study was to verify to influence of xylazine and doxapram administration on time and quality of recovery of horses submitted to isoflurane inhalational anesthesia. Six horses were anesthetized four times, with a wash out period of two weeks. Each animal received one of the following randomized treatments following discontinuation of isoflurane anesthesia: xylazine 0.2 mg/kg, or xylazine plus doxapram (0.2 and 0.1 mg/kg, respectively), xylazine plus doxapram (0.2 and 0.2 mg/kg, respectively), or NaCl 0.9% solution. Recovery was filmed and posterior evaluated by two blind observes by a visual analogue scale and a qualitative descriptive scale. The scores were analyzed for agreement by Bland-Altman and for the difference by RM ANOVA followed by Tukey test. The parameters measured were analyzed with RM ANOVA followed by Tukey test ($p < 0.05$). There was no difference regarding times recovery between groups. The animals who received just xylazine presented better scores on quality analysis, followed by doxapram 0.2 mg/kg group, control group, and 0.1 mg.kg of doxapram group. The use of doxapram to re-sedate horses isoflurane anesthetized does not improve quality neither diminish time of recovery.

Keywords: Adrenergic agonists, ataxia, equine, inhalation general anesthesia, respiratory analeptic

LISTAS DE ABREVIATURAS

%	Porcentagem
°C	Graus Celsius
ANOVA	Análise de variância
BE	Excesso de base
bpm	Batimentos por minuto
CAM	Concentração alveolar mínima
cm	Centímetros
CO₂	Dióxido de Carbono
ctCO₂	Conteúdo total de dióxido de carbono
DP	Desvio padrão
ECG	Eletrocardiografia
ETCO₂	Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração
f	Frequência respiratória
FC	Frequência cardíaca
FCAV	Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
FE_{Iso}	Fração expirada de isofluorano
FiO₂	Fração inspirada de oxigênio
G	Gauge
H₂O	Água
HCO₃⁻	Íon bicarbonato
h	Hora
IV	Intravenoso
kg	Quilograma
L	Litro
máx	Máximo
mg	Miligrama
min	Minuto
mín	Mínimo
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol	Milimol

MPA	Medicação pré-anestésica
mrm	Movimentos respiratórios por minuto
n°	Número
N	Número amostral
NaCl	Solução de cloreto de sódio
PA	Pressão arterial
PaCO₂	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PaO₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PCO₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
pH	Potencial hidrogeniônico
PO₂	Pressão parcial de oxigênio
PvCO₂	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso
PvO₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue venoso
RM ANOVA	Análise de variância com repetições múltiplas
SNC	Sistema nervoso central
SO₂	Saturação de oxigênio
SpO₂	Saturação parcial da hemoglobina
SaO₂	Saturação de oxigênio no sangue arterial
SvO₂	Saturação de oxigênio no sangue venoso
TR	Temperatura retal
Unesp	Universidade Estadual Paulista
V%	Volume
VAS	Escala visual analógica
VPPI	Ventilação com pressão positiva intermitente
µg	Micrograma



LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Média \pm DP dos valores de temperatura retal em $^{\circ}\text{C}$ de seis equinos durante a anestesia geral submetidos a quatro tratamentos pós-anestésicos (G1: xilazina 0,2 mg/kg; G2: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,1 mg/kg; G3: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,2 mg/kg; G4: solução NaCl 0,9%).....	26
Tabela 2. Mediana [mín; máx] dos escores de temperamento, qualidade de sedação e Indução, e profundidade anestésica ao entrar na baia de recuperação de seis equinos submetidos a quatro tratamentos pós-anestésicos (G1: xilazina 0,2 mg/kg; G2: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,1 mg/kg; G3: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,2 mg/kg; G4: solução NaCl 0,9%).....	26
Tabela 3. Média \pm DP em minutos dos tempos avaliados (primeiro movimento de cabeça, esternal, levantar, deglutição, extubação, apto a andar) de seis equinos submetidos a quatro tratamentos pós-anestésicos (G1: xilazina 0,2 mg/kg; G2: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,1 mg/kg; G3: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,2 mg/kg; G4: solução NaCl 0,9%).....	27
Tabela 4. Média \pm DP dos valores de frequência cardíaca (bpm), frequência respiratória (mrm), e temperatura retal ($^{\circ}\text{C}$) durante a recuperação de seis equinos submetidos a quatro tratamentos pós-anestésicos (G1: xilazina 0,2 mg/kg; G2: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,1 mg/kg; G3: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,2 mg/kg; G4: solução NaCl 0,9%).....	29
Tabela 5. Média \pm DP dos valores das variáveis hemogasométricas analisadas durante a recuperação de seis equinos submetidos a quatro tratamentos pós-anestésicos (G1: xilazina 0,2 mg/kg; G2: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,1 mg/kg; G3: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,2 mg/kg; G4: solução NaCl 0,9%)....	30
Tabela 6. Mediana [mín; máx] dos escores de cada tópico da escala utilizada para avaliar a qualidade da recuperação de seis equinos submetidos a quatro tratamentos pós-anestésicos (G1: xilazina 0,2 mg/kg; G2: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,1 mg/kg; G3: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,2 mg/kg; G4: solução NaCl 0,9%).....	31

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticaba:



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 11774/15 do trabalho de pesquisa intitulado "Influência da utilização de doxapram e xilazina na recuperação de equinos submetidos à anestesia geral inalatória", sob a responsabilidade do Prof. Dr. André Escobar, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), em reunião ordinária de 06 de julho de 2015.

Jaboticabal, 06 de julho de 2015.

Prof.^a Dr.^a Paola Castro Moraes
Coordenadora – CEUA

CAPÍTULO 1 – Considerações Gerais

1.1 Introdução

O procedimento anestésico representa por si só um desafio à homeostase do paciente. A anestesia em equinos se caracteriza por taxas de mortalidade e complicações muito maiores do que em outras espécies animais, incluindo os seres humanos. Desta forma, o estudo e desenvolvimento de alternativas que possam prover maior segurança a esses pacientes, se fazem necessários (JOHNSTON, 1995; MEE; CRIPPS; JONES, 1998; KLINGER, 2011; DUGDALE; OBHRAI; CRIPPS, 2016).

Segundo Whitehair et al. (1993), cavalos apresentam maior risco de complicações na recuperação após anestesia geral do que outras espécies, parcialmente devido ao seu temperamento. Equinos possuem o instinto de fuga frente à situações não-familiares, o que torna tanto a indução quanto a recuperação anestésica um desafio. A recuperação anestésica de um equino é a etapa mais crítica da anestesia e a menos controlável. O equino, quando acorda, pode tentar levantar prematuramente e cair, com tentativas fracassadas de ficar em posição quadrupedal (HUBBELL, 2007). Uma recuperação com tempo de decúbito mais prolongado, propiciando maior tempo para a eliminação do agente inalatório, com levantar mais seguro e estável parece ser a melhor alternativa para amenizar os riscos de injúria em equinos que passaram por procedimento anestésico (HUBBELL, 1999).

A qualidade da recuperação é influenciada por vários fatores como a condição física, idade, gênero, raça, peso, temperamento, dose e via de administração dos anestésicos, duração do procedimento anestésico, local da recuperação, tipo de intervenção cirúrgica, ocorrência de hipotensão ou hemorragias trans-operatórias, entre outras (HUBBELL; MUIR, 2009). Na recuperação, o equino deve apresentar boa coordenação de movimentos e força suficiente para assumir a posição quadrupedal na primeira tentativa. Tentativas de acelerar esse processo causam longos períodos de instabilidade no equilíbrio do

paciente, levando a maiores riscos de quedas e injúrias e, portanto devem ser evitadas (HUBBELL, 2007).

Fármacos agonistas α -2 adrenérgicos são usados para sedação, analgesia e relaxamento muscular e tem seu efeito máximo observado entre três a cinco minutos após aplicação intravenosa, sendo também utilizados após a anestesia inalatória visando melhorar a qualidade da recuperação anestésica em equinos. Pode-se administrar sedativos para acalmar e prolongar o tempo de recuperação anestésica dos equinos, visto que muitos animais são beneficiados pelo uso de baixas doses desses fármacos, devido ao fato de que o prolongamento do tempo do decúbito lateral propicia maior tempo para a eliminação dos agentes anestésicos inalatórios, o que resulta em maior controle e coordenação muscular para o paciente (HUBBELL; MUIR, 2009).

Por outro lado, o decúbito prolongado aumenta as chances de ocorrências de complicações como miopatias e neuropatias, que, da mesma forma, podem levar a recuperações desastrosas. Animais que apresentam frequência respiratória mais elevada tendem a eliminar o agente inalatório residual mais rápido (WHITEHAIR et al., 1993). Neste contexto, o cloridrato de doxapram é um fármaco caracterizado por provocar aumento da frequência respiratória em mamíferos e aves de forma geral. Em equinos, a utilização de doses baixas promove além de aumento na frequência respiratória, aumento no débito cardíaco, sem alterar significativamente valores hemodinâmicos como a frequência cardíaca e a pressão arterial (WERNETTE et al., 1986).

Não havendo ainda consenso científico sobre qual o melhor protocolo de recuperação para equinos submetidos à anestesia geral inalatória, estudos que busquem novas técnicas fazem-se necessários. Para evitar uma recuperação anestésica desastrosa, a utilização de fármacos agonistas de receptores adrenérgicos do tipo α 2, principalmente a xilazina, é amplamente realizada, com o intuito de re-sedar o paciente. Desta forma, aumenta-se o tempo de decúbito, aumentando o tempo para a eliminação do anestésico inalatório residual, melhorando a qualidade da recuperação. O aumento na ventilação alveolar permite uma eliminação mais rápida do anestésico inalatório do sistema nervoso central (BROSNAN; STEFFEY; ESCOBAR, 2012), e com isso o doxapram figura

como potencial fármaco candidato a ser incluso nos protocolos de recuperação anestésica de equinos.

1.2 Revisão de Literatura

1.2.1 Considerações iniciais

A anestesia geral em equinos apresenta uma taxa de mortalidade muito superior em relação às outras espécies, com valores de 1,6% (JOHNSTON, 1995), 3,6% ou de 0,68%, sem considerar as eutanásias (MEE; CRIPPS; JONES, 1998), ou 0,12% diretamente relacionadas a anestesia (BIDWELL; BRAMLAGE; ROOD, 2007). Klinger (2011) concluiu que a taxa de mortalidade relacionada a anestesia em equinos saudáveis é de 0,9% (aproximadamente 1 a cada 100 animais), elevando-se para 1,9% (aproximadamente 1 a cada 50 animais) ao tratar-se de pacientes críticos e emergenciais, como os casos de cólica. Dugdale, Obhrai, Cripps (2016) reportaram taxa de mortalidade geral de 1,1%, e quando categorizados em equinos submetidos a procedimentos agendados ou emergenciais, o número foi de 0,9% e 1,6%, respectivamente. Em comparação, as taxas de mortalidade para pacientes saudáveis em seres humanos, cães, gatos e coelhos é de 0,01%, 0,05%, 0,11% e 0,73%, respectivamente (JONES, 2001; BRODBELT et al., 2008).

Dentre os principais motivos de mortalidade, a ocorrência de fraturas no período de recuperação anestésica, decorrentes de tentativas mal sucedidas de levantar-se, são a segunda causa de morte (JOHNSTON et al., 2002; BIDWELL; BRAMLAGE; ROOD, 2007). Segundo Whitehair et al. (1993) os equinos possuem maior risco de complicações na recuperação após anestesia geral do que outras espécies, devido, talvez, a seu temperamento. Também é importante considerar fatores relacionados ao procedimento cirúrgico - como dor pós-operatória, separadamente de efeitos da anestesia, como efeito residual de fármacos anestésicos (MATTHEWS et al., 1992), para identificar pontos-chaves que possam

ser melhorados a fim de garantir a segurança do procedimento anestésico ao paciente equino.

O decúbito em equinos é uma posição corpórea não natural causando mudanças cardiopulmonares deletérias e na ausência de métodos de suplementação da fração inspirada de oxigênio, deve ser limitado a, no máximo, uma hora (HUBBELL, 2007). A utilização de fármacos no período pós-operatório prolonga o decúbito, e segundo Hopster et al. (2013) sob anestesia intravenosa total, a infusão contínua de xilazina leva a um tempo de recuperação maior do que a dexmedetomidina, porém ambas de qualidade excelente. Segundo Hubbell (2007), a maioria dos equinos levanta em aproximadamente uma hora após a interrupção da administração do anestésico inalatório. Apesar do decúbito não ser a posição natural, ele também não o é na maioria das espécies, como caninos, felinos e humanos. Entretanto diferentemente das espécies mencionadas, os equinos tentam voltar a posição original (quadrupedal) logo após o término do procedimento cirúrgico, contribuindo para que a fase de recuperação anestésica seja uma das mais delicadas do procedimento anestésico (CLARK-PRICE, 2013).

1.2.2 Recuperação anestésica

Equinos possuem instinto de fuga em situações não-familiares, o que torna a indução e a recuperação anestésica um desafio (HUBBELL, 2007). A qualidade da recuperação é influenciada por vários fatores como a condição física do cavalo, idade, gênero, raça, peso, temperamento, dose e via de administração dos anestésicos, duração do procedimento anestésico, posicionamento do cavalo durante a anestesia, local da recuperação, acolchoamento da sala, conforto do animal durante a recuperação, tipo de intervenção cirúrgica, presença de dor decorrente da cirurgia, ocorrência de hipotensão ou hemorragias trans-operatórias, experiência da equipe envolvida, entre outras (MATTHEWS et al., 1992; HUBBELL; MUIR, 2009).

O uso da re-sedação no início do período de recuperação anestésica é associado com melhores retornos a posição quadrupedal; já animais com maior

massa corpórea, classificação ASA acima de 2, longos períodos anestésicos e cirurgias executadas na madrugada tendem a ter recuperações piores (DUGDALE; OBHRAI; CRIPPS, 2016). Riscos de fraturas nesse período podem aumentar de acordo com o temperamento do cavalo, sendo maior naqueles que tentam levantar precocemente após a anestesia, durante o período em que ainda há efeitos residuais dos fármacos utilizados, produzindo incoordenação predispondo a ocorrência de traumatismos (BIDWELL; BRAMLAGE; ROOD, 2007). Trabalhos como o de Valverde et al. (2013) avaliaram o temperamento do cavalo antes da sedação, considerando esta que sempre deve ser feita pelo anestesista na elaboração do protocolo farmacológico individual, considerando as particularidades de cada paciente (CLARK-PRICE, 2013).

O ideal é que o cavalo recupere a consciência entre dez e vinte minutos após a interrupção do agente anestésico, assuma o decúbito esternal e posteriormente, levante. O objetivo durante a recuperação deve ser o equino estar coordenado e forte o suficiente para assumir a posição quadrupedal na primeira tentativa (HUBBELL; MUIR, 2009). Whitehair et al. (1993) listaram a seguinte ordem de acontecimentos durante a recuperação de cavalos anestesiados com isoflurano ou halotano: primeiramente movimento das pálpebras, seguido de movimentação de orelhas, cabeça e membros. Subseqüente há tentativas de levantar a cabeça, deglutição e tentativas de alcançar o decúbito esternal, na sequência há mastigação e por fim, tentativas de levantar-se. A recuperação anestésica de equinos pode ser dividida em seis fases: transição da anestesia para a recuperação, primeiro movimento, movimentação para o decúbito esternal, primeira tentativa para levantar, fase inicial da posição quadrupedal, e recuperação completa (CLARK-PRICE, 2013). De forma geral, na recuperação ideal, o animal deve apresentar-se calmo em decúbito lateral, ter movimento de cabeça e membros coordenados para alcançar o decúbito esternal. Somente após isso irá alcançar a posição quadrupedal de forma sistemática e coordenada (DONALDSON et al., 2000).

Fatores que dificultam a recuperação são históricos de rabdomiólise, paralisia periódica hipercalêmica (HYPP) ou miopatia por acúmulo de polissacarídeo (PSSM), e se após 90 minutos o paciente não levantar, deve-se

considerar a possibilidade de fraqueza (provocada pelos fármacos anestésicos, hipocalcemia ou hipercalemia), rabdomiólise ou paralisia neurogênica. Ambientes inapropriados também dificultam essa fase. Recuperações mais suaves tendem a ocorrer em ambientes silenciosos e escuros, com piso adequado e não escorregadio (HUBBELL, 2007). Apesar de alguns grupos defenderem que o ambiente escuro propiciaria recuperação mais suave, um estudo comparando tempo para primeiro movimento, para levantar e a qualidade da recuperação em ambiente iluminado *versus* ambiente escuro não demonstrou diferença entre os grupos (CLARK-PRICE; POSNER; GLEED, 2008).

Há diversos métodos para recuperar os equinos da anestesia. Ela pode ser assistida com a equipe mantendo-se dentro da baia em contato direto com animal, ou com o auxílio de cordas, promovendo maior a segurança da equipe. As cordas são presas ao cabresto e à cauda do animal, de forma que a corda do cabresto evite impactos bruscos da cabeça no solo durante as tentativas de levantar-se e limite a movimentação do animal quando este alcança a posição quadrupedal, reduzindo a chance do cavalo tropeçar e cair. É importante não segurar a corda da cabeça muito justa, pois a maioria dos equinos necessita do movimento da cabeça para levantar. A corda da cauda auxilia no equilíbrio do animal, quando este ainda apresenta-se atáxico (HUBBELL, 1999; HUBBELL; MUIR, 2004).

A interferência da suplementação ou não de oxigênio no período de recuperação também foi estudada, visto que no período de recuperação pode haver aumento gradual do metabolismo tecidual. Entretanto os resultados não foram diferentes para suplementação com 10 L/min de oxigênio, sendo que apenas a alteração do decúbito lateral do cavalo da direita para esquerda, ou vice-versa piora a hipoxemia (MASON; MUIR; WADE, 1987). Equinos anestesiados podem apresentar comprometimento ventilatório, pela depressão farmacológica do centro respiratório, queda do volume corrente e alteração na relação ventilação/perfusão durante o decúbito. Observa-se que durante o período de recuperação nos cavalos há tendência a alteração do ritmo respiratório, que persiste muitas vezes por horas. Esse aumento de pausa inspiratória corresponde a auto-recrutamento fisiológico dos alvéolos colabados nas regiões dorsais pulmonares dependentes (MOSEN et al., 2016), sugerindo uma capacidade de

redistribuição pulmonar e retorno a homeostase em equinos saudáveis. O tubo endotraqueal pode ser mantido e apenas retirado quando o equino estiver em pé, visto que a espécie tolera bem a intubação endotraqueal (HUBBELL, 1999).

1.2.3 Protocolos de recuperação

Uma opção largamente utilizada para melhorar a qualidade de recuperação anestésica em cavalos é o uso de fármacos para a re-sedação, inclusive após anestésias intravenosas (HUBBELL, 1999; BOTTSCART-WOLFENBERGER et al., 2005; CLARK-PRICE; POSNER; GLEED, 2008). O dilema principal da re-sedação consiste que o decúbito prolongado pode aumentar o risco de complicações pós-operatórias, por outro lado, tentativas prematuras de levantar, resultam em perigosas acrobacias, aumentando o risco de injúrias (DONALDSON et al., 2000).

A manutenção da anestesia com doses baixas de cetamina e xilazina mantém a função cardiovascular estável e não propicia recuperação indesejável após anestesia injetável (McCARTY; TRIM; FERGUSON, 1990). Quando comparou-se a re-sedação com xilazina, acepromazina ou a combinação de xilazina e cetamina, após anestesia com isoflurano em equinos, observou-se tempo maior no grupo xilazina para primeiro movimento e para alcançar o decúbito esternal, mas a qualidade da recuperação anestésica foi semelhante ao grupo acepromazina (VALVERDE et al., 2013). Entretanto, a acepromazina é detectada por até oito horas no plasma equino após administração intravenosa (BALLARD; TOBIN, 1981), o que limitaria o seu uso no período de recuperação quando for administrada na medicação pré-anestésica, visto que a recuperação ideal de forma geral não deve levar mais do que 60 minutos (HUBBELL, 2007).

Na comparação de xilazina, detomidina, romifidina ou salina na recuperação, os grupos com agonistas adrenérgicos do tipo α_2 apresentaram melhores escores de recuperação quando comparados aos que não receberam fármacos, mas sem diferenças entre si (SANTOS et al., 2003). Da mesma forma, a utilização de dexmedetomidina para a re-sedação não demonstrou diferenças

na qualidade da recuperação quando comparada a xilazina (GUEDES et al., 2017). Fármacos agonistas adrenérgicos do tipo α_2 reduzem a frequência respiratória, entretanto há aumento no volume corrente, não ocorrendo normalmente hipercapnia com seu uso (HUBBELL; MUIR, 2004).

Os anestésicos inalatórios reduzem a resposta ventilatória ao dióxido de carbono (STOELTING; HILLIER, 2007), e em cavalos anestesiados com isoflurano, mantidos com ventilação controlada, o retorno a ventilação espontânea ocorre mais rapidamente quando a $ETCO_2$ é mantida em 60 ± 5 mmHg, do que quando mantida em 40 ± 5 mmHg (THOMPSON; BARDELL, 2016). Frequências respiratórias elevadas aumentam o gradiente de difusão do anestésico inalatório, visto que rapidamente reduzem a concentração alveolar do agente, durante a recuperação anestésica. Técnicas de aumento da frequência respiratória durante a recuperação, como a hipercapnia induzida foram estudadas em humanos (SAKATA et al., 2007^a; SAKATA et al., 2007^b; YARAGHI et al., 2013) cães (SASANO et al., 2001) e porcos (GOPALAKRISHNAN et al., 2007). A mesma técnica foi estudada em cavalos, onde promoveu menor tempo de recuperação sem perda da qualidade, sugerindo que a estimulação da frequência respiratória induz a maior eliminação do agente inalatório, reduzindo o tempo de decúbito (BROSNAN; STEFFEY; ESCOBAR, 2012).

O doxapram é um fármaco analéptico estimulador do sistema respiratório (PAULINO; BERNARDI, 2010), que atua em quimiorreceptores carotídeos e aórticos de oxigênio, mas uma ação central é sugerida, visto que também provoca excitação do centro respiratório medular (MITCHELL; HERBERT, 1975; BURKI, 1984; YORT, 2006; OSAKA et al., 2014). Wernette et al. (1986) sugerem que altas doses de doxapram provocam ativação simpática no SNC, entretanto o mecanismo exato de ação celular ainda é desconhecido. Em humanos, sabe-se que baixas doses promovem aumento da frequência respiratória pela estimulação direta dos corpos carotídeos, enquanto que altas doses atuam diretamente nos quimiorreceptores de dióxido de carbono no sistema nervoso central em mamíferos (BARNERS, 2011). O doxapram é biotransformado em quatro metabólitos de ação desconhecida por oxidação e conjugação hepáticas, sendo excretados principalmente pela urina (SAMS; DETRA; MUIR, 1992). Pelo fato da

anestesia geral inalatória reduzir o fluxo sanguíneo hepático, provavelmente a taxa de *clearance* é menor em animais anestesiados.

Tanto em equinos anestesiados, quanto não submetidos a fármacos anestésicos, a administração intravenosa de doxapram induz aumento transitório na frequência respiratória, na pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂) e no débito cardíaco (SHORT; CLOYD; WARD, 1970; SHORT; CLOYD, 1970; HILLIDGE, 1976; WERNETTE et al., 1986). Esse fármaco possui alta taxa de biotransformação e de redistribuição, visto que sua concentração plasmática decai rapidamente após administração única, com *clearance* médio de 10,9 mL/min/kg (SAMS; DETRA; MUIR, 1992), compatível com a curta duração observada (cinco a quinze minutos) dos efeitos na frequência respiratória, débito cardíaco e pressão arterial (WERNETTE et al., 1986).

A administração de doses elevadas de doxapram (1,1 mg/kg) leva a uma variação de curta duração dos parâmetros cardiorrespiratórios, como frequência cardíaca, PaCO₂, pressão arterial pulmonar média e diastólica (WERNETTE et al., 1986). Quando administrado durante a anestesia, com o intuito de estimular a ventilação em equinos sob respiração espontânea, pode induzir a superficialização do plano anestésico (HILLIDGE, 1976; TAYLOR, 1990). Porém, doses reduzidas (0,275 – 0,5 mg/kg) produzem apenas uma elevação na frequência respiratória, do débito cardíaco e da PaO₂, não sendo relatados efeitos tóxicos ou colaterais na referida espécie com a utilização do fármaco (SHORT; CLOYD; WARD, 1970; SHORT; CLOYD, 1970; WERNETTE et al., 1986).

1.2.4 Escalas de recuperação anestésica

Muitos fatores afetam a qualidade da recuperação anestésica em equinos e suas interações dificultam a identificação pontual dos mesmos (LEECE; CORLETTI; BREARLEY, 2008). Várias escalas são utilizadas para avaliar a recuperação, desde a escala visual analógica (VAS), escalas descritivas simples – qualitativas subjetivas, ou escalas compostas (WHITEHAIR et al., 1993;

MATTHEWS et al., 1998; DONALDSON et al., 2000; BETTSCHART-WOLFENSBERGER et al., 2001; SANTOS et al., 2003; MAMA et al., 2005; VALVERDE et al., 2005; CLARK-PRICE; POSNER; GLEED, 2008; LEECE; CORLETTO; BREARLEY, 2008; WAGNER et al., 2008). Nas escalas compostas para avaliação da recuperação anestésica dos equinos, além da escala qualitativa subjetiva, o tempo para primeiro movimento e para alcançar o decúbito esternal, o número de tentativas para levantar e o tempo para alcançar a posição quadrupedal também são considerados (MATTHEWS et al., 1992; WAGNER et al., 2008).

A escala qualitativa simples, de 1 a 5, onde o menor valor corresponde a melhor recuperação, e o maior a pior, ainda é utilizada em estudos recentes (WAGNER et al., 2002). Entretanto a escala de Donaldson et al. (2000) foi a primeira escala objetiva desenvolvida para avaliar a recuperação anestésica de equinos. Compõe-se de dez categorias que classificam a atitude, atividade, coordenação muscular, tempo para levantar, nível de ataxia entre outros, utilizando descritores específicos para os estágios identificados de componentes reconhecíveis do processo de recuperação (DONALDSON et al., 2000).

O temperamento do equino influencia a recuperação anestésica, por esse motivo, escalas para classificar o perfil de temperamento do cavalo previamente a anestesia também são importantes ferramentas que devem ser utilizadas ao se realizar estudos de qualidade de recuperação (DONALDSON et al., 2000). O temperamento pode ser indicador da qualidade da recuperação quando efeitos de cirurgia não estão presentes (LEECE; CORLETTO; BREARLEY, 2008), portanto sempre deve ser avaliado pelo anestesista. Outros momentos relevantes da anestesia, que muito provavelmente estão relacionados com a qualidade da recuperação, como qualidade de sedação, indução e manutenção, também devem ser avaliados (DONALDSON et al., 2000; LEECE; CORLETTO; BREARLEY, 2008).

Vettorato, Chase-Topping, Clutton (2010) compararam quatro escalas para recuperação de equinos: a de Donaldson et al. (2000), a de Young and Taylor (1993), o sistema de Edimburgo e a VAS, utilizada por Hubbell (1999). Todas as escalas demonstraram confiabilidade para tal avaliação, entretanto a de

Donaldson et al. (2000) é a que possui a melhor categorização das etapas da recuperação. Recentemente, outra forma de mensurar os tempos de recuperação foi descrita consistindo no Intervalo médio de tentativas (*mean attempt interval – MAI*), que consiste na divisão do tempo entre o momento da extubação e aquele no qual o equino alcança a posição quadrupedal pelo número de tentativas necessárias para tal (CREIGHTON et al., 2012).

1.3 Hipótese

Durante a recuperação da anestesia inalatória em equinos, a redução do tônus simpático induzido pela administração de xilazina associado à maior eliminação do anestésico inalatório induzida pelo doxapram, resultará em uma recuperação anestésica mais rápida e de boa qualidade.

1.4 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da administração concomitante de doxapram e xilazina na recuperação de cavalos anestesiados com isoflurano.

1.4.1 Objetivos Específicos

- Analisar os efeitos cardiovasculares da administração concomitante de xilazina e doxapram, em duas diferentes doses, na fase de recuperação anestésica utilizando parâmetros hemogasométricos e fisiológicos (frequência cardíaca e respiratória);

- Determinar a qualidade da recuperação anestésica de equinos submetidos a administração de doxapram e xilazina por meio de escala visual analógica e escala qualitativa descritiva.

1.5 Referências¹

BALLARD, S; TOBIN, T. Pharmacology, Pharmacokinetics, and Behavioral Effects of Acepromazine in the Horse. **Fourth International Conference the Control of the use of Drugs in Racehorses**, Melbourne, Australia, 1981.

BARNES, P.J. Pulmonary Physiology. *In*: BRUNTON, L.; CHABNER, B.; KNOLLMAN, B. **Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics** 12^aed, McGraw-Hill Companies, p.1031-1066, 2011.

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; FREMAN, S.L.; JÄGGIN-SCHMUCKER, N.; CLARKE, K.W. Infusion of a combination of propofol and medetomidine for long- term anaesthesia in ponies. **Am. J. vet. Res.** V.62, p.500-507, 2001.

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; KALCHOFNER, K.; NEGES, K.; KÄSTNER, S.; FÜRST, A. Total intravenous anaesthesia in horses using medetomidine and propofol. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.32, p.348-354, 2005.

BIDWELL, L.A.; BRAMLAGE, L.B.; ROOD, W.A. Equine Perioperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice – a retrospective case series. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.34, p.23-30, 2007.

BRODBELT, D.C.; BLISSITT, K.J.; HAMMOND, R.A.; NEATH, P.J.; YOUNG, L.E.; PFEIFFER, D.U.; WOOD, J.L. The risk of death: the Confidential Enquiry into Perioperative Small Animal Fatalities. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.35, p.365-373, 2008.

BROSNAN, R.J.; STEFFEY, E.P.; ESCOBAR, A. Effects of hypercapnic hyperpnea on recovery from isoflurane or sevoflurane anesthesia in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.39, p.335-344, 2012.

BURKI, N.K. Ventilatory effects of doxapram in conscious human subjects. **Chest**, v.85, p.600-604, 1984.

CLARK-PRICE, S.C.; POSNER, L.P.; GLEED, R.D., Recovery of horses from general anesthesia in a darkened or illuminated recovery stall. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.35, p.473-479, 2008.

CLARK-PRICE, S.C. Recovery of horses from Anesthesia. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v.29, n.1, p.223-242, 2013.

CREIGHTON, C.M.; LEMKE, K.A.; LAMONT, L.A.; HORNEY, B.S.; DOYLE, A.J. Comparison of the effects of xylazine bolus versus medetomidine constant rate infusion on the stress response, urine production, and anesthetic recovery characteristics in horses anesthetized with isoflurane. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.240, p.998-1002, 2012.

¹ Referências padronizadas conforme as normas da ABNT – NBR 6023/2002

DONALDSON, L.L.; DUNLOP, G.S.; HOLLAND, M.S.; BURTON, B.A. The Recovery of Horses From Inhalant Anesthesia: A Comparison of Halothane and Isoflurane. **Veterinary Surgery**, v.29, p.92 – 101, 2000.

DUGDALE, A.H.A.; OBHRAI, J.; CRIPPS, P.J. Twenty years later: a single-center, repeat retrospective analysis of equine perioperative mortality and investigation of recovery quality. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.43, p.171-178, 2016.

GOPALAKRISHNAN, N.A.; SAKATA, D.J.; ORR, J.A.; McJAMES, S.; WESTENSKOW, D.R. Hypercapnia shortens emergence time from inhaled anesthesia in pigs. **Anesthesia & Analgesia**, v.104, p.815-821, 2007.

GUEDES, A.G.P.; TEARNEY, C.C.; CANANI, A.; ARISTIZABAL, F.; NIETO, J. Comparison between the effects of posanesthetic xylazine and dexmedetomidina on characteristics of recovery from sevoflurane anesthesia in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaa.2016.04.002>, 2017.

HILLIDGE, C.J. The use of Dopram as a respiratory stimulant following Immobilization in the Pony. **Equine Veterinary Journal**, v.8, n.4, p.173-175, 1976.

HOPSTER, K.; MÜLLER, C.; HOPSTER-IVERSEN, C.; STAHL, J.; ROHN, K.; KÄSTNER, S. Effects of dexmedetomidine and xylazine on cardiovascular function during total intravenous anesthesia with midazolam and ketamine and recovery quality and duration in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.41, p.1-11, 2013.

HUBBELL, J.A.E. Recovery from anesthesia in horses. **Equine Veterinary Education**. v.11, p.160-167, 1999.

HUBBELL, J.A.E. Horses *in* TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. Lumb & Jones **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4^aEd. Blackwell Publishing, p.717-729, 2007.

HUBBELL, J.A.E.; MUIR, W.W. Use of the alpha-2 agonists xylazine and detomidine in the perianaesthetic period in the horse. **Equine Veterinary Education**, v.16, n.6, p.326-332, 2004.

HUBBELL, J.A.E.; MUIR, W.W. Considerations for Induction, Maintenance and Recovery *in* MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. **Equine Anesthesia Monitoring and Emergency Therapy**. 2^aed. Saunders-Elsevier, p.381-396, 2009.

JOHNSTON G.M. Confidential Enquiry of Perioperative Equine Fatalities (CEPEF-1): preliminary results. **Equine Veterinary Journal**, v.27, p.193-200, 1995.

JOHNSTON, G.M.; EASTMENT, J.K.; WOOD, J.L.N.; TAYLOR, P.M. The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.29, p.159-170, 2002.

JONES, R.S. Comparative mortality in anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 87, p.813-815, 2001.

LEECE, E.A.; CORLETTO, F.; BREARLEY, J.C. A comparison of recovery times and characteristics with sevoflurane and isoflurane anaesthesia in horses undergoing magnetic resonance imaging. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.35, p.383- 391, 2008.

MAMA, K.R.; WAGNER, A.E.; STEFFEY, E.P.; KOLLIAS-BAKER, C.; HELLYER, P.W.; GOLDEN, A.E.; BREVARD, L.F. Evaluation of xylazine and ketamine for total intravenous anesthesia in horses. **Am. J. vet. Res.** V.66, p.1002-1007, 2005.

MASON, D.E.; MUIR, W.W.; WADE, A. Arterial blood gas tension in the horse during recovery from anesthesia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.190, n.8, p.989-994, 1987.

MATTHEWS, N.S.; MILLER, S.M.; HARTSFIELD, S.M.; SLATER, M.R. Comparison of recoveries from halothane VS isoflurane anesthesia in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.201, n.4, p.559 – 563, 1992.

MATTHEWS, N.S.; HARTSFIELD, S.M.; MERCER, D.; BELEAU, M.H.; MacKENTHUN, A. Recovery from sevoflurane anesthesia in horses: Comparison to isoflurane and effect of postmedication with xylazine. **Veterinary Surgery**, v.27, p.480-485, 1998.

McCARTY, J.E.; TRIM, C.M.; FERGUSON, D. Prolongation of anesthesia with xylazine, ketamine, and guaifenesin in horses: 64 cases (1986-1989). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.197, n.12, p.1646-1650, 1990.

MEE, A.M.; CRIPPS, P.J.; JONES, R.S. A retrospective study of mortality associated with general anaesthesia in horses: elective procedures. **The Veterinary Records**, v.142, p.275-276, 1998.

MITCHELL, R.A.; HERBERT, P.A. Potencies of doxapram and hypoxia in stimulating carotid body chemoreceptors and ventilation in anesthetized cats. **Anesthesiology**, v.42, p.559-566, 1975.

MOSEN, M.; WALDMANN, A.D.; MACFARLANE, P.; IFF, S.; AUER, U.; BOHM, S.H.; BETTSCHARD-WOLFENBERGER, R.; BARDELL, D. Horses auto-recruit their lungs by inspiratory breath holding following recovery from general anesthesia. **Plos One**, v.11, n.6, p.1-12, 2016.

OSAKÁ, Y.; ONIMARU, H.; KOTANI, S.; KASHIWAGI, M.; MORISAKI, H.; TAKEDA, J. The effects of doxapram on medullary respiratory neurons in brainstem-spinal cord preparations from newborns rats. **Anaesthesia**, v.69, n.5, p.468-475, 2014.

PAULINO, C.A.; BERNARDI, M.M. Estimulantes do sistema nervosa central e agentes psicotr3picos. In: Spinosa, H.S. et al. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterin3ria**. 4ªEd. Guanabara Koogan, p.185 – 192, 2010.

SAKATA, D.J.; GOPALAKRISHNAM, N.A.; ORR, J.A.; WHITE, J.L.; WESTENSKOW, D.R. Hypercapnic Hyperventilation Shortens Emergence Time from Isoflurane Anesthesia. **Anesthesia & Analgesia**. v.104, n.3, p.587-591, 2007.^a

SAKATA, D.J.; GOPALAKRISHNAM, N.A.; ORR, J.A.; WHITE, J.L.; WESTENSKOW, D.R. Rapid Recovery from Sevoflurane and Desflurane with Hypercapnia and Hyperventilation. **Anesthesia & Analgesia**. v.105, n.1, p.79-82, 2007.^b

SAMS, R.A.; DETRA, R.L.; MUIR, W.W. Pharmacokinetics and metabolism of intravenous doxapram in horses. **Equine Veterinary Journal**. v.24, n.11, p.45-51, 1992.

SANTOS, M.; FUENTE, M.; GARCIA-ITURRALDE, P.; HERRAN, R.; LOPEZ-SANROMAN, J.; TENDILLO, F.J. Effects of alpha-2 adrenoceptor agonists during recovery from isoflurane anaesthesia in horses. **Equine Veterinary Journal**, v.35, n.2, p.170-175, 2003.

SASANO, H.; VESELY, A.E.; ISCOE, S.; TESLER, J.C.; FISHER, J.A. A simple apparatus for accelerating recovery from inhaled volatile anesthetics. **Anesthesia & Analgesia**, v.93, n.5, p.1188-1191, 2001.

SHORT, C.E.; CLOYD, G.D.; WARD, J.W. The use of doxapram hydrochloride with intravenous anesthetics in horses. **Veterinary Medicine Small Animal Clinician**, v.65, p.157-160, 1970.

SHORT, C.E.; CLOYD, G.D. The Use of Doxapram Hydrochloride with Inhalation Anesthetics in Horses – Part II. **Veterinary Medicine Small Animal Clinician**, v.65, p.260-261, 1970.

STOELTING, R.K.; HILLIER, S.C. Anest3sicos Inalatr3rios. In: STOELTING, R.K.; HILLIER, S.C. **Manual de Farmacologia e Fisiologia na Pr3tica Anest3sica**. 2ªEd. Artmed, p.42 – 73, 2007.

TAYLOR, P.M. Doxapram infusion during halothane anaesthesia in ponies. **Equine Veterinary Journal**, v.22, n.5, p.329-332, 1990.

THOMPSON, K.R.; BARDELL, D. The effect of two different intra-operative end-tidal carbon dioxide tensions on apneic duration in the recovery period in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, p. 163-170, 2016.



VALVERDE, A.; GUNKELT, C.; DOHERTY, T.J.; GIGUERE, S.; POLLAK, A.S. Effect of a constant rate infusion of lidocaine on the quality of recovery from sevoflurane or isoflurane general anaesthesia in horses. **Equine Veterinary Journal**. v.37, n.6, p.559-564, 2005.

VALVERDE, A.; BLACK, B.; CRIBB, N.C.; HATHWAY, A.; DAW, A. Assessment of unassisted recovery from repeated general isoflurane anesthesia in horses following post-anesthetic administration of xylazine or acepromazine or a combination of xylazine and ketamine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p. 3-12, 2013.

VETTORATO, E., CHASE-TOPPING, M.E., CLUTTON, R.E. A comparison of four systems for scoring recovery quality after general anaesthesia in horses. **Equine Veterinary Journal**, v.42, n.5, p.400-406, 2010.

WAGNER, A.E.; MAMA, K.R.; STEFFEY, E.P.; BREVARD, L.F.; HELLYER, P.W. Behavioral responses following eight anesthetic induction protocols in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.29, p.207-211, 2002.

WAGNER, A.E.; MAMA, K.R.; STEFFEY, E.P.; HELLYER, P.W. A comparison of equine recovery characteristics after isoflurane or isoflurane followed by xylazine- ketamine infusion. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.35, p.154-160, 2008.

WERNETTE, K.M., HUBBELL, J.A.E.; MUIR, W.W.; SAMS, R.A. Doxapram: Caridopulmonary effects in the horse. **American Journal of Veterinary Research**, v.47, n.6, p.1360-1362, 1986.

WHITEHAIR, K.J.; STEFFEY, E.P.; WILLITS, N.H.; WOLINER, M.J. Recovery of horses from inhalation anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**. v.54, .n.10, p.1693-1702, 1993.

YARAGHI, A.; GOLPARVAR, M.; TALAKOUB, R.; SATEIE, H.; MEHRABI, A. Hypercapnic hyperventilation shortens emergence time from propofol and isoflurane anesthesia. **Journal of Research in Pharmacy Practice**. v.2, n.1, p.24-28, 2013.

YORT, C.S. A new look at the respiratory stimulant doxapram. **CNS Drug Reviews**, v.12, p.236-249, 2006.

YOUNG, S.S.; TAYLOR, P.M. Factors influencing the outcome of equine anaesthesia: a review of 1314 cases. **Equine Veterinary Journal**, v.25, n.2, p.147- 151, 1993.

KLINGLER, S. Anesthesia in the critical equine patient. **Premier Equine Veterinary Services**. 2011. Disponível em:
<http://www.acvs.org/Symposium/Proceedings2011/data/papers/201.pdf>

CAPÍTULO 2 – Efeitos da combinação doxapram e xilazina na qualidade da recuperação de cavalos anestesiados com isoflurano²

RESUMO

Objetivo Avaliar o tempo e a qualidade da recuperação de cavalos anestesiados com isoflurano re-sedados com a associação de doxapram com xilazina.

Desenho experimental Estudo prospectivo experimental aleatório.

Animais Seis cavalos adultos saudáveis sem raça definida, com peso de $425,86 \pm 34,77$ kg.

Métodos Os animais foram submetidos a quatro anestésias gerais com isoflurano com intervalo mínimo entre elas de duas semanas. Administrou-se xilazina (0,6 mg/kg IV) como MPA, cetamina (2 mg/kg IV) e midazolam (0,1 mg/kg IV) para indução anestésica e isoflurano (1,2 CAM) para manutenção em VPPI. Após 90 minutos de anestesia, receberam aleatoriamente um dos tratamentos a seguir: G1 xilazina 0,2 mg/kg, G2 xilazina e doxapram (0,2 e 0,1 mg/kg, respectivamente), G3 xilazina e doxapram (0,2 e 0,2 mg/kg, respectivamente), ou G4 solução NaCl 0,9%. O período de recuperação foi filmado para posterior avaliação de qualidade utilizando VAS e escala qualitativa descritiva modificada. Durante a recuperação, foram aferidas FC, *f*, TR, e colhidas amostras sanguíneas arteriais e venosas para análise hemogasométrica. Os dados foram analisados com RM ANOVA, seguido pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

Resultados Não houve diferença nos tempos de recuperação avaliados entre os grupos. Em relação aos escores, G1 apresentou as melhores recuperações, seguido de G3, G4 e G2.

² Capítulo escrito no padrão gráfico da revista *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* (ANEXO 3), conforme a Norma para Elaboração de Dissertação do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da UNESP – Jaboticabal

Conclusão e relevância clínica A adição de doxapram no protocolo de re-sedação em equinos anestesiados com isoflurano não promoveu uma melhora qualitativa nem temporal na recuperação dos animais.

Palavras-chave Agonistas adrenérgicos, analéptico respiratório, anestesia geral inalatória, recuperação de equinos.

2.1 Introdução

A taxa de mortalidade associada a anestesia geral em equinos é maior quando comparada com outras espécies. Alguns dos valores estimados são 1,6%, 3,6%, 1,1% ou 0,12% atribuída diretamente à anestesia (Johnston 1995, Mee et al. 1998, Bidwell et al. 2007, Dugdale et al. 2016). Quando estes dados são categorizados em cavalos saudáveis ou pacientes críticos, os números são de 0,9% para procedimentos agendados e 1,9% para intervenções de emergência, com taxa de 1,6% para cirurgias de cólica (Klinger 2011, Dugdale et al. 2016). Dentre as causas mais comuns de fatalidades estão as fraturas de ossos longos e miopatias no período de recuperação anestésica, representando 32,6% das causas de morte em equinos (Johnston et al. 2002). Tentativas precoces de levantar podem levar a quedas devido ao fato que neste período ainda há efeito residual dos fármacos anestésicos, induzindo a ataxia e incoordenação, aumentando o risco de traumatismos (Hubbell 1999).

Uma opção para melhorar a qualidade da recuperação é a administração de fármacos para re-sedar o paciente, técnica amplamente utilizada, inclusive após anestésias intravenosas (Hubbell 1999, Bottscart-Wolfensberger et al. 2005, Clark-Price et al. 2008). No contexto da anestesia inalatória, o uso de agonistas adrenérgicos do tipo α_2 para a re-sedação melhora a recuperação quando comparado com o uso da cetamina ou com a não administração de fármacos, mas prolonga o tempo de decúbito (Santos et al. 2003, Valverde et al. 2013). Um maior tempo precedendo as tentativas de levantar permite maior eliminação do agente anestésico inalatório, e dessa forma o animal apresenta movimentos mais coordenados (Hubbell 1999).

Por outro lado, tempos de decúbito prolongados podem aumentar a ocorrência de miopatias e paralisia de nervos. Existe uma tendência de eliminação mais rápida dos agentes inalatórios pela redução da concentração alveolar desses mediante frequências

respiratórias elevadas (Whitehair et al. 1993). A indução da hipercapnia para este propósito foi estudada em seres humanos, cães e suínos (Sasano et al. 2001, Sakata et al. 2007^a, Sakata et al. 2007^b, Gopalakrishnan et al. 2007, Yaraghi et al. 2013), bem como em cavalos, em que promoveu menor tempo de recuperação sem perda de qualidade (Brosnan et al. 2012).

O cloridrato de doxapram é um fármaco utilizado para estimular a frequência respiratória em mamíferos e aves. Tanto em cavalos anestesiados como em conscientes, a administração intravenosa de doxapram induziu a um aumento transitório na frequência respiratória, pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2), e no débito cardíaco. Não há relatos da ocorrência de efeitos tóxicos ou colaterais, como convulsões, decorrentes da administração desse fármaco em doses reduzidas em equinos (Short et al. 1970, Short, Cloyd 1970, Hillidge 1976; Wernette et al. 1986).

O objetivo deste estudo foi comparar o tempo e a qualidade da recuperação anestésica com a administração de xilazina ou da combinação de xilazina com doxapram (em duas doses diferentes) em cavalos anestesiados com isoflurano. A hipótese foi que a redução do tônus simpático induzido pela xilazina, conjuntamente com a maior eliminação do isoflurano induzida pelo doxapram, resultaria em uma recuperação mais rápida e com boa qualidade.

2.2 Materiais e Métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Jaboticabal, São Paulo, Brasil (protocolo n.º. 11774/15). O tamanho amostral foi calculado baseado em estudo piloto, realizado com a menor dose de doxapram com o mesmo protocolo, para uma diferença entre o tempo para levantar com animais recebendo apenas

xilazina (baseado na experiência prévia dos autores), utilizando um $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,2$ em um teste bi-caudal, resultando em N de 5 animais.

2.2.1 Animais

Seis cavalos adultos sem raça definida, um macho e cinco fêmeas, com peso [média \pm DP (intervalo)] de $425,86 \pm 34,77$ (351 – 472 kg) foram utilizados no estudo. Os animais foram considerados saudáveis após exames clínico e laboratoriais, e foram submetidos a jejum alimentar de oito horas precedendo a anestesia, mantidos com água *at libidum*. Todos os cavalos foram pesados no dia e tiveram o temperamento avaliado antes de qualquer manipulação com a escala apresentada no Anexo 1.

2.2.2 Protocolo anestésico

Obteve-se acesso da veia jugular direita externa com cateter 14G (BD Angiocath, Brasil) após tricotomia e antissepsia com clorexidine. Os equinos foram então conduzidos a sala de indução e administrou-se xilazina (0,6 mg/kg IV) (Sedomin 10%, Koning, Argentina). Após cinco minutos, a sedação foi avaliada de acordo com a escala no Anexo 1. A indução anestésica foi realizada com cetamina (2 mg/kg IV) (Cetamin, Syntec, Brasil) e midazolam (0,1 mg/kg IV) (Cloridrato de Midazolam, Cristália, Brasil), e foi avaliada conforme o Anexo 1. Após alcançar o decúbito, os animais foram imediatamente intubados com tubo endotraqueal de diâmetro adequado e transportados para uma mesa almofadada, colocados em decúbito lateral esquerdo. Os equinos foram conectados a um aparelho anestésico para grandes animais (Rachel Model 2800; Mallard Medical, inc., CA, USA), submetidos a ventilação com pressão positiva intermitente (VPPI) com volume corrente de 15-20 mL/kg, pressão de pico inspiratória de 18-25 cmH₂O e frequência respiratória de três a oito movimentos respiratórios por minuto (mrm), ajustados para manter a pressão parcial

de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) entre 40 e 50 mmHg. A anestesia foi mantida com isoflurano (Isoforine, Cristalia, Brasil), vaporizado para que a fração expirada (FE_{ISO}) correspondesse a 1,2 CAM (Steffey et al. 1977).

Foram monitorados a frequência cardíaca (FC), traçado eletrocardiográfico (ECG) na derivação base-ápice, capnografia, saturação parcial da oxihemoglobina (SpO₂), pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), e as frações inspiradas e expiradas de isoflurano utilizando um monitor multiparamétrico (Dixtal 2010, Dixtal, Brasil) continuamente, com os valores sendo anotados a cada 15 minutos. Nesse momento, a temperatura retal (TR) também foi aferida utilizando termômetro de mercúrio. Para a aferição da pressão arterial, a artéria transversa da face, após tricotomia e antissepsia, foi canulada com cateter 20G (Angiocath, BD, Brasil), conectado a um transdutor posicionado na altura do esterno, previamente zerado e com acurácia confirmada com manômetro. Antes de cada episódio anestésico, a acurácia do analisador de gases do monitor foi aferida utilizando duas amostras de gás padrão com concentrações conhecidas de isoflurano (0,5% e 1,5%) (Isoflurane in oxygen; White Martins Gases Industriais SA, Brasil) e ar ambiente (0%). Os dados de fração expirada de isoflurano foram corrigidos por meio das regressões lineares geradas pelos gases padrão (Rudolff et al. 2014).

Os cavalos foram submetidos a fluidoterapia na taxa de 5 mL/kg/h (Solução Glicose 5%, Fresenius, Brasil) durante a anestesia. Em caso de hipotensão, definida como PAM abaixo de 70 mmHg, foi instituída a infusão de dobutamina (Dobutariston, Blau farmacêutica, Brasil) na taxa de 0,5 a 5 µg/kg/min.

A anestesia inalatória foi mantida por 90 minutos para que os efeitos residuais dos fármacos utilizados na sedação e indução fossem eliminados (Kaka et al. 1979; Hubbell et al. 2013). Antes da desconexão com o circuito anestésico, os animais tiveram a vesícula urinária cateterizada e esvaziada, e o tubo endotraqueal foi fixado à mandíbula. O desmame

ventilatório foi executado reduzindo a frequência respiratória até o animal retornar a respirar espontaneamente com amplitude satisfatória, e então os equinos foram transportados à sala de recuperação, sendo colocados no mesmo decúbito (lateral esquerdo). Neste momento, a profundidade anestésica foi avaliada conforme o Anexo 1.

2.2.3 Desenho experimental

Todos os cavalos foram submetidos aos quatro tratamentos com intervalo mínimo de duas semanas entre as anestésias. A ordem dos tratamentos foi aleatorizada (sorteio de papéis) e o estudo foi conduzido na forma de duplo-cego. Os tratamentos foram: G1: xilazina 0,2 mg/kg + solução NaCl 0,9% (volume equivalente a 0,1 ou 0,2 mg/kg de doxapram), G2: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,1 mg/kg (Viviram-V, Holliday, Argentina), G3: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,2 mg/kg, e G4: solução NaCl 0,9% (volume equivalente 0,2 mg/kg de xilazina) + solução NaCl 0,9% (volume equivalente a 0,1 ou 0,2 mg/kg de doxapram). Todas as administrações foram intravenosas e consecutivas, sendo a seringa correspondente a xilazina aplicada primeiro. O tratamento foi realizado imediatamente após a aferição dos parâmetros basais, conforme descrito a seguir.

2.2.4 Avaliação da recuperação anestésica

A recuperação foi realizada utilizando o método assistido indireto com cordas na cabeça e cauda; todo o período foi filmado desde a administração do tratamento até o cavalo estar apto a andar, e posteriormente avaliado por dois avaliadores. As luzes da sala de recuperação permaneceram acesas e os animais foram mantidos sem estímulos durante essa fase. Os dados referentes ao tempo basal (T0) foram coletados imediatamente após os animais serem posicionados na sala de recuperação. Após, o tratamento foi

administrado e novas coletas foram realizadas em intervalos de cinco minutos (T5, T10...) até que o cavalo tivesse movimentos espontâneos, que pusesse em risco a equipe. Foram aferidas as frequências cardíaca e respiratória, e a temperatura retal, além da colheita de amostras sanguíneas arteriais e venosas (1 mL por amostra) em seringas previamente heparinizadas (Hemofol, Cristália, Brasil), para posterior análise hemogasométrica (Roche OMNIC, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). As amostras sanguíneas foram mantidas refrigeradas e as análises foram realizadas no máximo duas horas após a colheita. Foram avaliados potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de oxigênio (PO_2 em mmHg) - sendo calculada a relação $PaO_2:FiO_2$, pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2 em mmHg), íon bicarbonato (HCO_3^- em mmol/L), saturação de oxigênio (SO_2 em %), excesso de base (BE em mmol/L), conteúdo total de CO_2 (ct CO_2 em mmol/L).

A qualidade da recuperação foi julgada por dois avaliadores, ambos sem conhecimento do tratamento, utilizando a escala descritiva qualitativa de Donaldson et al. (2000) modificada, e por escala visual analógica (VAS), conforme Anexo 2. Uma recuperação excelente corresponde a menor pontuação (11) da escala, e ao 10 no VAS, e a pior recuperação possível ao score acima de 78, e 0 no VAS. Os seguintes tempos também foram anotados: tempo para primeiro movimento de cabeça, tempo para decúbito esternal, tempo para levantar, tempo de deglutição, tempo da extubação, e tempo para estar apto a andar. Todos tempos foram cronometrados, iniciando no momento em que o tratamento era administrado.

2.2.5 Análise Estatística

Os dados foram analisados em relação a normalidade de distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, e expressos em média e desvio padrão (DP), quando a normalidade foi positiva. Os escores foram apresentados em forma de mediana e valores mínimo e máximo [mín; máx]. Os parâmetros fisiológicos aferidos durante a anestesia, durante o período de recuperação bem como os dados hemogasométricos foram avaliados pelo tempo e entre grupos com análise de variância com repetições múltiplas de duas vias (RM ANOVA 2 vias), seguidos de teste Tukey. Os escores foram comparados entre os grupos com ANOVA de uma via seguido com o teste Tukey. A concordância entre as pontuações entre os dois avaliadores foi determinada pelo teste de Bland-Altman. Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa GraphPad Prism 6, considerando diferença significativa quando $p < 0,05$.

2.3 Resultados

Nenhum animal sofreu injúrias importantes. Um animal do G1 apresentou evidências de paralisia do nervo facial direito, se recuperando espontaneamente após oito horas. Durante os 90 minutos de anestesia, todos parâmetros fisiológicos mantiveram-se dentro dos valores considerados normais para a espécie, sem diferença entre os grupos, exceto a TR que apresentou redução dos valores conforme o tempo em todos os grupos, estando os valores apresentados na Tabela 1. O requerimento de dobutamina não diferiu entre os grupos. Um animal do G1 e um do G4 apresentaram valores de PAM abaixo de 70 (48 e 52 mmHg, respectivamente), mesmo com a taxa máxima de dobutamina sendo administrada. A FE_{ISO} (V%) foi de 1,68 ($\pm 0,03$) no G1, 1,68 ($\pm 0,03$) no G2, 1,72 ($\pm 0,05$) no G3, e 1,67 ($\pm 0,07$) no G4, sem diferença entre os grupos.

Tabela 1. Média \pm DP dos valores de temperatura retal em $^{\circ}\text{C}$ de seis equinos durante a anestesia geral submetidos a quatro tratamentos pós-anestésicos (G1: xilazina 0,2 mg/kg; G2: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,1 mg/kg; G3: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,2 mg/kg; G4: solução NaCl 0,9%)

	G1	G2	G3	G4
T15	37,25 \pm 0,32	37,65 \pm 0,29	37,25 \pm 0,56	37,37 \pm 0,37
T30	36,70 \pm 0,36*	37,23 \pm 0,35*	36,72 \pm 0,40*	36,87 \pm 0,45*
T45	36,25 \pm 0,37*	36,80 \pm 0,40*	36,42 \pm 0,39*	36,60 \pm 0,47*
T60	35,83 \pm 0,52*	36,62 \pm 0,38*	36,25 \pm 0,30*	36,27 \pm 0,56*
T75	35,62 \pm 0,48*	36,43 \pm 0,45*	36,02 \pm 0,44*	36,00 \pm 0,62*
T90	35,43 \pm 0,56*	36,32 \pm 0,42*	35,98 \pm 0,42*	35,95 \pm 0,56*

* $p < 0,05$ do valor indicado em relação ao T15 de cada grupo

A mediana [mín; máx] dos escores para temperamento, qualidade da sedação e indução, e profundidade anestésica ao entrar na sala de recuperação estão ilustrados na Tabela 2. Não houve diferença entre os grupos para nenhum desses escores. Durante a indução, um animal do G4 apresentou movimentos vigorosos após alcançar o decúbito, necessitando de dose suplementar de cetamina (0,5 mg/kg IV) para permitir o transporte. Em um cavalo do G3 não se obteve sucesso na cateterização da vesícula urinária.

Tabela 2. Mediana [mín; máx] dos escores de temperamento, qualidade de sedação e indução, e profundidade anestésica ao entrar na baia de recuperação de seis equinos submetidos a quatro tratamentos pós-anestésicos (G1: xilazina 0,2 mg/kg; G2: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,1 mg/kg; G3: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,2 mg/kg; G4: solução NaCl 0,9%)

	G1	G2	G3	G4
Temperamento	1,0 [1;2]	1,5 [1;2]	1,5 [1;2]	1,5 [1;2]
Sedação	1,0 [1;2]	1,0 [1;1]	1,0 [1;2]	1,5 [1;3]
Indução	0,5 [0;1]	0,0 [0;2]	0,0 [0;1]	0,5 [0;3]
Anestesia	1,0 [1;2]	1,0 [1;1]	1,0 [1;1]	1,0 [1;3]
Profundidade	1,5 [1;2]	2,0 [1;3]	2,0 [1;3]	2,0 [1;2]

Na análise da recuperação, não houve diferença entre os grupos em nenhum dos tempos avaliados. Os valores em minutos para cada tópico estão apresentados na Tabela 3. Devido a mastigação excessiva, três animais do G1 e dois do G3 foram extubados antes de levantar, e os demais, apenas após alcançar a posição quadrupedal. A avaliação dos parâmetros fisiológicos e colheitas de amostras sanguíneas foram realizadas em todos os

animais somente durante 10 minutos após a administração dos tratamentos, e devido a falta de dados nos valores posteriores, as análises estatísticas foram executadas somente com os valores de T0, T5 e T10. No G1 foi possível avaliar dois equinos até T35, em G2 três animais até T25, em G3 dois animais até T25, e em G4 apenas dois equinos até T20, sem grandes riscos à equipe. Os resultados dos parâmetros fisiológicos e hemogasométricos estão apresentados nas Tabelas 4 e 5, respectivamente. A FC reduziu após a administração do tratamento nos grupos G2 e G3, mas não houve diferença entre os grupos. A temperatura corpórea foi diferente entre os grupos, mas a diferença permaneceu constante durante o tempo, e somente em G4 houve redução dos valores quando comparado ao basal. Não foi realizada suplementação de oxigênio durante a recuperação, então a relação $PaO_2:FiO_2$ foi calculada considerando uma fração inspirada de 0,21, e nenhum animal apresentou valores abaixo de 300. Os valores de PaO_2 foram corrigidos considerando a pressão atmosférica local de 707,68 mmHg. Um animal em G2 teve desdobramento de bulha cardíaca, audível em foco tricúspide durante a recuperação.

Tabela 3. Média \pm DP em minutos dos tempos avaliados (primeiro movimento de cabeça, esternal, levantar, deglutição, extubação, apto a andar) de seis equinos submetidos a quatro tratamentos pós-anestésicos (G1: xilazina 0,2 mg/kg; G2: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,1 mg/kg; G3: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,2 mg/kg; G4: solução NaCl 0,9%)

	G1	G2	G3	G4
1° mov	17,67 \pm 7,61	15,50 \pm 6,80	17,50 \pm 6,75	9,83 \pm 6,68
Esternal	40,50 \pm 12,26	25,75 \pm 11,53	31,40 \pm 7,02	33,40 \pm 5,27
Quadrupedal	41,00 \pm 9,92	33,50 \pm 6,19	40,00 \pm 11,31	36,33 \pm 9,87
Deglutição	28,17 \pm 10,26	18,50 \pm 10,05	19,17 \pm 10,05	21,67 \pm 7,82
Extubação	40,83 \pm 6,05	36,40 \pm 6,66	36,83 \pm 10,25	39,00 \pm 8,92
Apto andar	56,17 \pm 9,73	49,50 \pm 5,58	54,60 \pm 5,13	52,50 \pm 10,33

No tempo basal, não houve diferença entre os grupos em nenhum parâmetro aferido. O pH arterial foi diferente em T5 entre G1 e G2, e apresentou aumento dos valores iniciando em T5 em todos os grupos, com exceção do G1 onde o aumento iniciou apenas

em T10. Para os valores de pH venoso, o aumento em relação ao basal foi observado em T5 em G1 e G4, e em T10 em G2 e G3, sem diferença entre os grupos. A PO_2 apresentou diferença entre os grupos somente para as amostras venosas (G4 com valores maiores do que os outros grupos em T5). No G1, os valores arteriais e venosos foram menores em T5 quando comparados com T0. Em G2, houve diferença na PvO_2 em T5 e T10 em relação ao basal. PaO_2 foi menor em T10 e a PvO_2 em T5 e T10 comparadas ao basal no Grupo 3. No Grupo 4, a redução dos valores foi observada somente em T10 tanto para as amostras arterial, quanto para as venosas. Por outro lado, a SO_2 não apresentou diferenças entre grupos para as amostras arteriais, porém a SvO_2 foi diferente em T5 entre os grupos G1 e G2, e entre G2 e G3 quando comparados com G4; e em T10 entre G1 e G2, e entre G1 e G3. Na análise pelo tempo, G2 e G3 apresentaram uma redução dos valores após o tratamento, e G4 apresentou valores menores em T10, quando comparado ao basal.

A $PaCO_2$ teve redução dos valores em relação ao basal iniciando em T5 para G2, G3 e G4, e em T10 para G1; a diferença entre os grupos ocorreu apenas entre G1 e G4 em T5. A $PvCO_2$ foi diferente em T5 entre os grupos 1 e 2 comparados com G4, e teve redução pelo tempo em todos os grupos, exceto em G2. Entretanto o $ctCO_2$ não apresentou diferenças entre os grupos, nem em relação ao tempo. O HCO_3^- foi diferente em T5 entre G1 e G4, e ambas amostras, mas na venosa esta diferença também ocorreu entre G4 e G2, e G4 e G3. Na análise pelo tempo, a única diferença observada foi em G4 entre T0 e T5. O BE apresentou diferenças entre G4 *versus* G1 e G2 no T5 nas amostras venosas.

Tabela 4. Média \pm DP dos valores de frequência cardíaca (bpm), frequência respiratória (mrm), e temperatura retal ($^{\circ}$ C) durante a recuperação de seis equinos submetidos a quatro tratamentos pós-anestésicos (G1: xilazina 0,2 mg/kg; G2: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,1 mg/kg; G3: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,2 mg/kg; G4: solução NaCl 0,9%)

FC	T0	T5	T10
G1	43 \pm 4	40 \pm 5	36 \pm 3
G2	47 \pm 15 ^a	38 \pm 8 ^b	39 \pm 4 ^b
G3	47 \pm 15 ^a	38 \pm 8 ^b	36 \pm 6 ^b
G4	43 \pm 7	41 \pm 4	44 \pm 8
<i>f</i>	T0	T5	T10
G1	7 \pm 3	7 \pm 2	7 \pm 3
G2	10 \pm 3	9 \pm 5	10 \pm 3
G3	9 \pm 3	7 \pm 1	6 \pm 1
G4	9 \pm 3	9 \pm 3	10 \pm 7
TR	T0	T5	T10
G1	35,55 \pm 0,63 ^A	35,53 \pm 0,63 ^A	35,45 \pm 0,61 ^A
G2	36,35 \pm 0,39 ^B	36,35 \pm 0,38 ^B	36,38 \pm 0,34 ^B
G3	35,93 \pm 0,42 ^C	35,90 \pm 0,46 ^C	35,92 \pm 0,48 ^C
G4	35,95 \pm 0,58 ^{Ca}	35,83 \pm 0,60 ^{Cab}	35,80 \pm 0,69 ^{Cb}

Valores de $p < 0,05$ estão indicados para diferença entre os grupos com letras maiúsculas, e entre os tempos com letras minúsculas

Na análise de qualidade, cujos resultados estão ilustrados na tabela 6, a concordância entre os avaliadores foi superior a 85% em todos tópicos, exceto no VII (80%) e no IX (82%), mas ainda sendo considerados como ótima concordância para esta análise. Houve diferença no tópico I (Atitude geral) entre G1 e G2, G1 e G4, e G3 e G4 (G1 = 1,00 [1,0; 2,0], G2 = 3,50 [1,0; 4,5], G3 = 2,00 [1,0; 3,0], e G4 = 3,50 [3,0; 5,0]). Nos tópicos VII (Força/resistência), VIII (Número de tentativas para levantar), e XI (Recuperação de forma geral), houve diferença entre G1 e G2, e entre G2 e G3 (VII – G1 = 2,50 [1,5; 3,5], G2 = 5,50 [3,0; 8,0], G3 = 2,00 [1,5; 3,0], e G4 = 2,00 [1,0; 8,0]; VIII – G1 = 1,25 [1,0; 3,0], G2 = 4,00 [2,0; 8,0], G3 = 2,00 [1,0; 2,5], e G4 = 2,50 [1,0; 3,5]; XI - G1 = 2,75 [2,0; 3,5], G2 = 4,50 [4,0; 5,0], G3 = 2,75 [1,5; 3,5], e G4 = 3,25 [2,5; 7,0]). Nos outros tópicos, não houveram diferenças entre os grupos. O escore total apresentou diferença entre G1 e G2, e entre G2 e G3 (G1 = 24,50 [21,0; 30,0], G2 = 46,00 [30,5; 53,0], G3 = 27,75 [17,0; 37,5], e G4 = 31,50 [27,5; 41,0]). No VAS houve

diferença entre G1 e G2, G1 e G4, e G2 e G3 (G1 = 7,625 [6,5; 8,75], G2 = 4,85 [4,75; 7,75], G3 = 7,125 [6,25; 8,5], G4 = 6,125 [4,5; 7,0]).

Tabela 5. Média ± DP dos valores das variáveis hemogasométricas analisadas durante a recuperação de seis equinos submetidos a quatro tratamentos pós-anestésicos (G1: xilazina 0,2 mg/kg; G2: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,1 mg/kg; G3: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,2 mg/kg; G4: solução NaCl 0,9%)

pH	Arterial			Venosa		
	T0	T5	T10	T0	T5	T10
G1	7,358 ± 0,028 ^a	7,388 ± 0,025 ^{ABb}	7,411 ± 0,023 ^b	7,336 ± 0,038 ^a	7,373 ± 0,034 ^b	7,385 ± 0,030 ^b
G2	7,367 ± 0,039 ^a	7,425 ± 0,032 ^{Bb}	7,437 ± 0,017 ^b	7,363 ± 0,035 ^a	7,381 ± 0,023 ^{ab}	7,399 ± 0,026 ^b
G3	7,365 ± 0,016 ^a	7,414 ± 0,021 ^{ABb}	7,422 ± 0,024 ^b	7,361 ± 0,031 ^a	7,384 ± 0,013 ^{ab}	7,394 ± 0,011 ^b
G4	7,355 ± 0,032 ^a	7,427 ± 0,054 ^{ABb}	7,401 ± 0,030 ^b	7,347 ± 0,017 ^a	7,386 ± 0,059 ^b	7,386 ± 0,042 ^b
PO ₂	T0	T5	T10	T0	T5	T10
G1	94,61 ± 9,24 ^a	77,09 ± 10,13 ^b	77,86 ± 11,42 ^{ab}	59,80 ± 7,44 ^a	48,41 ± 5,04 ^{ABb}	51,19 ± 8,24 ^{ab}
G2	85,14 ± 11,49	78,34 ± 15,66	83,53 ± 28,35	57,53 ± 4,84 ^a	44,30 ± 4,62 ^{ABb}	45,53 ± 3,78 ^b
G3	100,17 ± 39,10 ^a	84,09 ± 18,23 ^{ab}	74,98 ± 16,60 ^b	62,61 ± 9,20 ^a	44,25 ± 5,57 ^{ABb}	43,26 ± 3,25 ^b
G4	97,30 ± 13,39 ^a	88,76 ± 18,97 ^{ab}	77,25 ± 11,14 ^b	65,16 ± 6,52 ^a	58,53 ± 11,18 ^{BA}	48,40 ± 6,60 ^b
PCO ₂	T0	T5	T10	T0	T5	T10
G1	47,37 ± 5,05 ^a	43,53 ± 3,44 ^{ABb}	41,05 ± 3,65 ^b	52,10 ± 7,02 ^a	48,47 ± 5,02 ^{ABb}	46,03 ± 4,07 ^b
G2	45,28 ± 3,73 ^a	38,42 ± 4,01 ^{ABb}	37,05 ± 4,99 ^b	48,90 ± 4,22	46,88 ± 3,34 ^A	45,18 ± 3,37
G3	46,28 ± 5,14 ^a	38,37 ± 6,31 ^{ABb}	39,98 ± 3,23 ^b	49,47 ± 4,61 ^a	45,22 ± 3,09 ^{ABb}	44,92 ± 3,97 ^b
G4	45,93 ± 6,12 ^a	37,45 ± 2,56 ^{Bb}	39,87 ± 2,21 ^b	50,35 ± 6,20 ^a	40,57 ± 5,85 ^{Bb}	44,33 ± 2,42 ^c
SO ₂	T0	T5	T10	T0	T5	T10
G1	96,70 ± 1,14	94,65 ± 2,37	95,18 ± 1,82	88,35 ± 3,26	82,53 ± 4,85 ^A	84,75 ± 5,74 ^A
G2	95,22 ± 1,64	94,53 ± 2,59	94,57 ± 3,04	87,03 ± 2,83 ^a	77,10 ± 4,39 ^{BCb}	79,28 ± 2,28 ^{Bb}
G3	95,18 ± 2,43	95,00 ± 1,75	93,06 ± 3,60	89,44 ± 3,79 ^a	80,20 ± 4,90 ^{ACb}	79,14 ± 3,83 ^{Bb}
G4	96,67 ± 1,11	96,23 ± 2,12	94,70 ± 2,08	90,43 ± 2,93 ^a	88,15 ± 4,72 ^{ADab}	82,00 ± 5,61 ^{ABb}
HCO ₃	T0	T5	T10	T0	T5	T10
G1	26,32 ± 1,28	25,97 ± 0,80 ^A	25,80 ± 1,48	27,53 ± 1,52	27,93 ± 1,18 ^A	27,30 ± 1,32
G2	25,52 ± 1,33	24,70 ± 1,38 ^{AB}	24,37 ± 2,29	27,32 ± 1,43	27,33 ± 1,47 ^A	27,32 ± 1,42
G3	25,70 ± 2,20	25,20 ± 2,41 ^{AB}	25,46 ± 1,98	27,06 ± 1,84	26,74 ± 2,10 ^A	26,62 ± 1,73
G4	25,37 ± 3,40	24,47 ± 2,45 ^B	24,60 ± 2,49	27,25 ± 3,12 ^a	24,30 ± 4,81 ^{Bb}	26,37 ± 2,72 ^{ab}
BE	T0	T5	T10	T0	T5	T10
G1	0,17 ± 0,98	0,40 ± 0,64	0,62 ± 1,33	0,60 ± 0,94	1,65 ± 1,17 ^A	1,55 ± 1,50
G2	-0,22 ± 1,57	0,28 ± 1,20	0,20 ± 1,59	1,18 ± 1,46	1,55 ± 1,34 ^A	2,06 ± 1,42
G3	-0,18 ± 1,73	0,30 ± 1,72	0,66 ± 1,97	0,84 ± 2,07	0,98 ± 2,00 ^{AB}	0,90 ± 1,25
G4	-0,67 ± 3,45	-0,08 ± 3,12	-0,48 ± 2,75	0,65 ± 2,92	-1,12 ± 5,05 ^B	0,68 ± 3,15
ctCO ₂	T0	T5	T10	T0	T5	T10
G1	24,68 ± 1,78	24,08 ± 1,61 ^A	23,55 ± 1,94	25,58 ± 1,84	25,65 ± 1,55	26,18 ± 1,77
G2	23,68 ± 1,10	23,10 ± 2,07 ^{AB}	21,83 ± 2,23	25,02 ± 1,33	25,20 ± 1,09	26,22 ± 0,97
G3	23,74 ± 2,83	23,32 ± 2,24 ^{AB}	23,28 ± 2,03	25,28 ± 2,48	23,88 ± 3,65	23,50 ± 1,22
G4	23,63 ± 3,82	22,20 ± 2,63 ^B	22,88 ± 2,37	24,82 ± 3,50	22,75 ± 4,37	24,37 ± 2,59

Valores de $p < 0,05$ estão indicados para diferença entre os grupos com letras maiúsculas, e entre os tempos com letras minúsculas

Tabela 6. Mediana [mín; máx] dos escores de cada tópico da escala utilizada para avaliar a qualidade da recuperação de seis equinos submetidos a quatro tratamentos pós - anestésicos (G1: xilazina 0,2 mg/kg; G2: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,1 mg/kg; G3: xilazina 0,2 mg/kg + doxapram 0,2 mg/kg; G4: solução NaCl 0,9%)

Tópico	G1	G2	G3	G4
I	1,00 [1,0; 2,0] ^A	3,50 [1,0; 4,5] ^{BCD}	2,00 [1,0; 3,0] ^{AC}	3,50 [3,0; 5,0] ^{BD}
II	1,00 [1,0; 2,0]	2,50 [1,5; 3,0]	1,50 [1,0; 3,0]	1,50 [1,0; 3,5]
III	3,00 [1,5; 4,5]	3,50 [2,5; 7,5]	3,00 [1,0; 4,5]	4,75 [4,0; 5,5]
IV	3,50 [2,0; 6,5]	3,00 [2,0; 4,5]	3,50 [1,5; 9,5]	5,50 [4,0; 5,5]
V	1,25 [1,0; 4,5]	7,00 [1,0; 7,0]	3,50 [1,0; 6,5]	3,75 [1,0; 7,0]
VI	2,00 [1,0; 3,0]	4,50 [2,0; 7,5]	3,00 [2,0; 3,5]	3,25 [1,5; 8,0]
VII	2,50 [1,5; 3,5] ^A	5,50 [3,0; 8,0] ^{BC}	2,00 [1,5; 3,0] ^A	2,00 [1,0; 8,0] ^{AC}
VIII	1,25 [1,0; 3,0] ^A	4,00 [2,0; 8,0] ^{BC}	2,00 [1,0; 2,5] ^A	2,50 [1,0; 3,5] ^{AC}
IX	2,00 [1,5; 5,5]	3,00 [2,0; 6,0]	1,75 [1,5; 3,0]	1,75 [1,0; 5,0]
X	1,75 [1,0; 3,5]	2,50 [1,0; 2,5]	2,00 [1,5; 2,5]	1,75 [1,0; 4,0]
XI	2,75 [2,0; 3,5] ^A	4,50 [4,0; 5,0] ^{BC}	2,75 [1,5; 3,5] ^A	3,25 [2,5; 7,0] ^{AC}
TOTAL	24,50 [21,0; 30,0] ^A	46,00 [30,5; 53,0] ^{BC}	27,75 [17,0; 37,5] ^A	31,50 [27,5; 41,0] ^{AC}
VAS	7,625 [6,5; 8,75] ^A	4,85 [4,75; 7,75] ^B	7,125 [6,25; 8,5] ^{ABC}	6,125 [4,5; 7,0] ^C

Valores de $p < 0,05$ estão indicados para diferença entre os grupos com letras maiúsculas

2.4 Discussão

O período da recuperação é um ponto crítico na anestesia de equinos e motiva estudos através dos anos (Hubbell 1999, Clark-Price 2013). Os fatores que podem potencialmente influenciar a recuperação são massa corpórea, raça, temperamento, idade, classificação ASA, momento do dia da indução, posicionamento e duração anestésica, e a utilização de sedação no início do período de recuperação (Young, Taylor 1993, Leece et al., 2008, Dugdale et al., 2016). Neste estudo, as diferenças entre temperamento, qualidade de sedação e de indução nos 24 episódios anestésicos não foram significantes, bem como todos os cavalos possuíam mesmo escore de massa corpórea e foram classificados como ASA 1, fatores que, portanto não tiveram grande influência nos resultados encontrados.

Um cavalo apresentou sinais de paralisia facial no lado direito, e apesar de eventos catastróficos serem a principal preocupação durante a recuperação, injúrias menores como neuropatias ou miopatias podem ocorrer também. A neuropatia facial é usualmente unilateral, e resulta de um trauma neural ou de uma isquemia causada por contusão,

compressão ou distensão (Dugdale, Taylor 2016). Dois animais neste estudo apresentaram hipotensão moderada irresponsível à infusão de dobutamina durante o período da anestesia geral, porém sem impactos perceptivos na recuperação. Valores de pressão arterial reduzidos são relacionados com a ocorrência de miopatias, e o tratamento no período intraoperatório da hipotensão pode não prevenir sempre o acontecimento de miopatias pós-operatórias, mas pode reduzir sua severidade (Duke et al., 2006).

A ocorrência de hipotermia tem sido reportada como causa de prolongamento no tempo necessário até que o equino levante, mas não é relacionada com o tempo requerido para alcançar o decúbito esternal, sendo o valor médio de queda da temperatura corpórea dos equinos em uma anestesia com isoflurano de $0,9 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (Tomasic 1999, Mayerhofer et al. 2005). Houve uma queda significativa na temperatura corpórea pelo tempo em todos os grupos, mas apesar de menores tempos para levantar serem associados com a ausência de hipotermia, esta variável, juntamente com duração da anestesia e ausência de hipotensão intraoperatória, pode explicar apenas 23% dos fatores que influenciam o tempo para levantar em equinos (Voulgaris, Hofmeister 2009). A queda na temperatura corpórea foi observada em todos os grupos sem diferença entre eles, minimizando as possíveis influências deste fato na comparação dos diferentes protocolos de recuperação utilizados neste estudo.

As condições ambientais também podem interferir na recuperação, como por exemplo estímulos visuais ou sonoros, que podem estimular o cavalo a tentativas de levantar, entretanto a manutenção do estado luminoso da sala (luzes ligadas ou desligadas) não tem interferência (Clark-Price et al. 2008), e para aumentar a qualidade dos vídeos, as luzes foram mantidas acesas no presente estudo durante todo período da recuperação. O desenho da sala de recuperação, assim como a assistência ou não ao cavalo pode influenciar a qualidade e o tempo de uma recuperação anestésica (Clark-Price 2013). O

tamanho da sala deve limitar o espaço disponível para o cavalo andar e potencialmente acelerar durante a recuperação, e pode ter sido um fator de interferência neste estudo, visto que salas muito grandes não são consideradas ideais, apesar de não haver um consenso preciso do tamanho ideal ainda. Da mesma forma, a presença dos ganchos em um único local na sala pode ter influenciado negativamente algumas recuperações, visto que o ideal é a presença vários ganchos para as cordas da recuperação, de forma que elas possam ser postas conforme o tamanho e posicionamento do cavalo na baia (Clark-Price 2013).

Opostamente ao que era esperado, os tempos requeridos para primeiro movimento, decúbito esternal e levantar não foram maiores no grupo que recebeu apenas xilazina do que nos que receberam doxapram conjuntamente, e neste mesmo grupo (G1) 3 animais foram extubados antes de levantar por mastigação excessiva do tubo endotraqueal. Para a mesma dose de xilazina utilizada neste estudo, os tempos reportados para primeiro movimento são 17 ± 8 minutos e 13 ± 7 minutos; para decúbito esternal 20 ± 5 minutos, e para levantar 40 ± 21 minutos e 25 ± 10 minutos (Creighton et al. 2012, Woodhouse et al. 2013) em anestésias com isoflurano, e de 44 ± 12 minutos para primeiro movimento e 79 ± 14 minutos para levantar em cavalos anestesiados com sevoflurano (Guedes et al. 2017). Já os tempos reportados sem a utilização de nenhum fármaco para re-sedar o animal são de $4,5 \pm 1,8$ minutos para o primeiro movimento, $7,7 \pm 2,9$ minutos para o decúbito esternal e $14,5 \pm 4,9$ minutos para levantar (Santos et al. 2003), sendo menores do que os encontrados no presente estudo.

Apesar de não ser evidenciado neste estudo uma diferença nos tempos da recuperação anestésica, aspectos gerais e pontuais da escala utilizada demonstraram uma piora na qualidade da recuperação com a adição de doxapram ao protocolo. O tópico I (atitude geral) evidenciou que os animais de G1 apresentavam-se mais calmos,

concordando com estudos como o de Santos e colaboradores (2003), e da mesma forma, o grupo 1 foi o que mais colheitas de amostras foram possíveis de ser realizadas por mais tempo. De forma geral, os animais do G1 tiveram uma melhor recuperação (tópico XI, escore total e VAS), entretanto, contrapondo o estudo de Santos et al. (2003), o menor escore foi observado no grupo 3 e não em G4, sugerindo que a atividade estimulante do doxapram supera a sedativa da xilazina, corroborando com Short et al. (1983), em que o doxapram (0,5 mg/kg) foi utilizado para antagonizar os efeitos de 1,1 mg/kg de xilazina.

A administração de doxapram na dose única de 0.275 mg/kg ou em infusão contínua (0,05 mg/kg/min), provoca um aumento na frequência respiratória, no volume corrente, na pressão arterial, no débito cardíaco, nos valores de pH arterial e PaO₂, e uma redução nos valores de PaCO₂, sem provocar mudanças na frequência ou ritmo cardíacos (Wernette et al. 1986, Taylor 1990). Neste estudo entretanto, observou-se uma redução da FC nos grupos em que doxapram foi administrado, bem como nenhuma alteração significativa na frequência respiratória, provavelmente pelos parâmetros terem sido aferidos apenas após 5 minutos da administração, visto que as alterações supracitadas são observadas apenas durante 4 minutos (Short et al. 1983, Taylor 1990). O curto período de latência e duração dos agonistas adrenérgicos do tipo α_2 serve bem ao propósito de sua utilização na recuperação, tornando-os populares, particularmente a xilazina, cuja meia vida de eliminação plasmática é de 49 minutos e a taxa de *clearance* é de 21 ml/kg/min no cavalo (Garcia-Villar et al. 1981, Clark- Price 2013). A queda da frequência cardíaca pode ser resultado de um aumento na pressão arterial (PA), cuja ausência de aferição durante a recuperação é um fator limitante no estudo, entretanto o aumento na PA associada ao uso de doxapram é de curto efeito e mesmo em doses maiores não suficiente para induzir alterações no ritmo cardíaco (Wernette et al. 1986,

Taylor 1990). Um animal do grupo 2 apresentou desdobramento de bulha cardíaca durante a recuperação após a administração do tratamento, sendo as principais causas em equinos a ocorrência de bigeminismo, bloqueio de ramo direito, contrações ventriculares prematuras ectópicas, ou mesmo hipertensão pulmonar (Bonagura et al. 2010).

Apesar de não haver diferença no valor absoluto da frequência respiratória, observou-se a ocorrência do padrão respiratório Cheyne-Stokes nos animais que receberam doxapram. Com isso, talvez a curva de eliminação do isoflurano tenha sofrido uma alteração à esquerda, corroborando com a suposição de que o total de isoflurano administrado durante a anestesia pode ter maior influência na recuperação do que o tempo da anestesia em si (Eger, Johnson 1987), entretanto tal aspecto farmacocinético não pode ser evidenciado neste estudo por falta de equipamentos apropriados. O aumento da PaO_2 observado em estudos anteriores (Wernette et al. 1986, Taylor 1990), provavelmente deve-se à indução momentânea a um estado hiperdinâmico, melhorando a perfusão pulmonar e reduzindo as áreas de shunt pulmonar fisiológico nos equinos, entretanto não há evidências de que tal estado tenha ocorrido com as doses utilizadas no presente estudo. O menor valor de PaO_2 observado na recuperação de cavalos anestesiados em decúbito lateral com halotano é de 69,5 mmHg, alcançado após 10 minutos da interrupção do fornecimento de uma FiO_2 de 1,0 (Mason et al. 1987), porém no nosso estudo o menor valor foi observado após 5 minutos no G1, sugerindo que a xilazina exerça alguma influência negativa neste parâmetro. O doxapram em doses de 2.2 mg/kg aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdio em cães (Brückner et al. 1977), o que explicaria a redução da PvO_2 após 5 minutos nos grupos em que este fármaco foi utilizado, comparando-se com a redução apenas em T10 no grupo controle, mas não justifica a redução em T5 também observada no grupo que recebeu apenas

xilazina. As alterações na PaCO₂ e PvCO₂ observadas com a administração de xilazina são compatíveis com o relatado após a administração de fármacos agonistas adrenérgicos do tipo α_2 em cavalos acordados (England, Clarke 1996).

Em conclusão, o acréscimo de doxapram, tanto na dose de 0,1 mg/kg como na de 0,2 mg/kg, não reduziu o tempo de decúbito e piorou a qualidade da recuperação de equinos anestesiados nas condições do estudo.

2.5 Referências

- Bidwell LA, Bramlage LB, Rood WA (2007) Equine Perioperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice – a retrospective case series. *Vet Anaesth Analg* 34, 23-30.
- Bonagura JD, Reef VB, Schwarzwald CC (2010) Cardiovascular diseases. In: *Equine Internal Medicine* (3rd edn.) Reed SM, Bayly WM, Sellon DC (eds). Saunders Elsevier, USA. pp. 372-487.
- Bottschart-Wolfensberger R, Kalchofner K, Neges K, et al. (2005) Total intravenous anaesthesia in horses using medetomidine and propofol. *Vet Anaesth Analg* 32, 348-354.
- Brosnan RJ, Steffey EP, Escobar A (2012) Effects of hypercapnic hyperpnea on recovery from isoflurane or sevoflurane anesthesia in horses. *Vet Anaesth Analg* 39, 335-344.
- Brückner JB, Hess W, Schneider E et al. (1977) Doxapram-induced changes in circulation and myocardial efficiency. *Anaesthesist* 26, 156-164.
- Clark-Price SC, Posner LP, Gleed RD (2008) Recovery of horses from general anesthesia in a darkened or illuminated recovery stall. *Vet Anaesth Analg* 35, 473-479.
- Clark-Price SC (2013) Recovery of horses from Anesthesia. *Vet Clin Eq Pract* 29, 223-242.
- Creighton CM, Lemke KA, Lamont LA et al. (2012) Comparison of the effects of xylazine bolus versus medetomidine constant rate infusion on the stress response, urine production, and anesthetic recovery characteristics in horses anesthetized with isoflurane. *J Am Vet Med Assoc* 240, 998-1002.
- Donaldson LL, Dunlop GS, Holland MS et al. (2000) The Recovery of Horses From Inhalant Anesthesia: A Comparison of Halothane and Isoflurane. *Vet Surg* 29, 92 – 101.
- Dugdale AHA, Obhrai J, Cripps PJ (2016) Twenty years later: a single-centre, repeat retrospective analysis of equine perioperative mortality and investigation of recovery

quality. *Vet Anaesth Analg* 43, 171-178.

Dugdale AH, Taylor PM (2016) Equine anaesthesia-associated mortality: where are we now?. *Vet Anaesth Analg* 43, 242-255.

Duke T, Filzec U, Read MR et al. (2006) Clinical observations surrounding an increased incidence of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses. *Vet Anaesth Anal* 33, 122-127.

Eger EI, Johnson BH (1987) Rates of awakening from anesthesia with I-653, Halothane, Isoflurane, and Sevoflurane: a test of the effect of anesthetic concentration and duration in rats. *Anesth Analg* 66, 977-982.

England GC, Clarke KW (1996) Alpha 2 adrenoceptor agonists in the horse – a review. *Br Vet J* 152, 641-657.

Garcia-Villar R, Toutain PL, Alvinerie M et al. (1981) The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. *J Vet Pharmacol Ther* 4, 87-92.

Gopalakrishnan NA, Sakata DJ, Orr JA et al. (2007) Hypercapnia shortens emergence time from inhaled anesthesia in pigs. *Anesth Analg* 104, 815-821.

Guedes AGP, Tearney CC, Canani A et al. (2017) Comparison between the effects of postanesthetic xylazine and dexmedetomidina on characteristics of recovery from sevoflurane anesthesia in horses. *Vet Anaesth Analg*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaa.2016.04.002>.

Hillidge CJ (1976) The use of Dopram as a respiratory stimulant following Immobilon in the Pony. *Equi Vet J* 8 (4), 173-175.

Hubbell JAE (1999) Recovery from anesthesia in horses. *Equi Vet Educ* 11, 160-167.

Hubbell JAE, Kelly EM, Aarnes TK et al. (2013) Pharmacokinetics of midazolam after intravenous administration to horses. *Equi Vet J* 45 (6), 721-725.

Johnston GM (1995) Confidential Enquiry of Perioperative Equine Fatalities (CEPEF-1): preliminary results. *Equi Vet J* 27, 193-200.

Johnston GM, Eastment JK, Wood JLN et al. (2002) The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. *Vet Anaesth Analg* 29, 159-170.

Kaka JS, Klavano PA, Hayton WL (1979) Pharmacokinetics of ketamine in the horse. *Am J Vet Res* 40 (7), 978-981.

Leece EA, Corletto F, Brearley JC (2008) A comparison of recovery times and characteristics with sevoflurane and isoflurane anaesthesia in horses undergoing magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg* 35, 383-391.

Mason DE, Muir WW, Wade A (1987) Arterial blood gas tensions in the horse during recovery from anesthesia. *J Am Vet Res* 190, 8, 989-994.

Mayerhofer I, Scherzer S, Gabler C et al. (2005) Hypothermia in horses induced by general anaesthesia and limiting measures. *Equi Vet Edu* 17, 1, 53-56.

McCarty JE, Trim CM, Ferguson D (1990) Prolongation of anesthesia with xylazine, ketamine, and guaifenesin in horses: 64 cases (1986-1989). *J Am Vet Med Ass* 197 (12), 1646-1650.

Mee AM, Cripps PJ, Jones RS (1998) A retrospective study of mortality associated with general anaesthesia in horses: elective procedures. *Vet Rec* 142, 275-276.

Rudloff AS, Moens YP, Driessen B, Ambrisko TD (2014) Comparison of an infrared anaesthetic agent analyser (Datex-Ohmeda) with refractometry for measurement of isoflurane, sevoflurane and desflurane concentrations. *Vet Anaesth Analg* 41, 386-392.

Sakata DJ, Gopalakrishnan NA, Orr JA et al. (2007) Hypercapnic Hyperventilation Shortens Emergence Time from Isoflurane Anesthesia. *Anesth Analg* 104 (3), 587-591.^a

Sakata DJ, Gopalakrishnan NA, Orr JA et al. (2007) Rapid Recovery from Sevoflurane and Desflurane with Hypercapnia and Hyperventilation. *Anesth Analg* 105 (1), 79-82.^b

Santos M, Fuente M, Garcia-Iturralde P et al. (2003) Effects of alpha-2 adrenoceptor agonists during recovery from isoflurane anaesthesia in horses. *Equi Vet J* 35 (2), 170-175.

Sasano H, Vesely AE, Iscoe S et al. (2001) A simple apparatus for accelerating recovery from inhaled volatile anesthetics. *Anesth Analg* 93 (5), 1188-1191.

Short CE, Cloyd GD, Ward JW (1970) The use of doxapram hydrochloride with intravenous anesthetics in horses. *Vet Med Small An Clin* 65, 157-160.

Short CE, Cloyd GD (1970) The Use of Doxapram Hydrochloride with Inhalation Anesthetics in Horses – Part II. *Vet Med Small An Clin* 65, 260-261

Short CE, Harvey R, Gleed RD et al. (1983) Antagonistic effects of doxapram on xylazine in the horse. *Equi Pract* 5, 25-30.

Steffey EP, Howland D, Giri S et al. (1977) Enflurane, halothane, and isoflurane potency in horses. *Am J Vet Res* 38, 1037-139.

Taylor PM (1990) Doxapram infusion during halothane anaesthesia in ponies. *Equi Vet J* 22 (5), 329-332.

Tomasic M (1999) Temporal changes in core body temperature in anesthetized adult horses. *Am J Vet Res* 60, 5, 556-562.

Valverde A, Black B, Cribb NC et al. (2013) Assessment of unassisted recovery from repeated general isoflurane anesthesia in horses following post-anesthetic administration of xylazine or acepromazine or a combination of xylazine and ketamine. *Vet Anaesth Analg* 40, 3-12.

Voulgaris DA, Hofmeister EH (2009) Multivariate analysis of factors associated with post-anesthetic times to standing in isoflurane-anesthetized horses: 381 cases. *Vet Anaesth Analg* 36, 414-420.

Wernette KM, Hubbell JAE, Muir WW et al. (1986) Doxapram: Cardiopulmonary effects in the horse. *Am J Vet Res* 47 (6), 1360-1362.

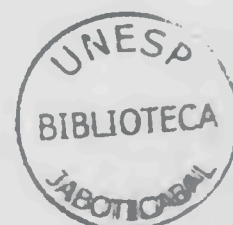
Whitehair KJ, Steffey EP, Willits NH et al. (1993) Recovery of horses from inhalation anesthesia. *Am J Vet R* 54 (10), 1693-1702.

Woodhouse KJ, Brosnan RJ, Nguyen KQ et al. (2013) Effects of postanesthetic sedation with romifidine or xylazine on quality of recovery from isoflurane anesthesia in horses. *J Am Vet Med Assoc* 242, 533-539.

Yaraghi A, Golparvar M, Talakoub R et al. (2013) Hypercapnic hyperventilation shortens emergence time from propofol and isoflurane anesthesia. *J Res Pharm Pract* 2 (1), 24-28.

Young SS, Taylor PM (1993) Factors influencing the outcome of equine anaesthesia: a review of 1314 cases. *Equi Vet J* 25, 2, 147-151.

Klinger S. (2011) Anesthesia in the critical equine patient. *Premier Equine Veterinary Services*. Disponível em:
<http://www.acvs.org/Symposium/Proceedings2011/data/papers/201.pdf>



CAPÍTULO 3 – Considerações Finais

Mediante o exposto, nota-se que os resultados do presente estudo ora corroboram com os já publicados, ora são discordantes. Em relação à qualidade da recuperação anestésica, foi demonstrado melhores escores no grupo em que somente a xilazina foi administrada concordando com a literatura, porém a diferença estatística não aconteceu unanimemente para esse grupo. Em contrapartida não houve diferença significativa nos tempos de recuperação anestésica avaliados. As respostas fisiológicas e hemogasométricas observadas após a aplicação do doxapram também não foram precisamente concordantes com as já relatadas. Não houve aumento significativo da frequência respiratória nem da cardíaca, bem como não foi observado aumento da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial, por exemplo.

A interpretação dos dados deve ser feita de forma cuidadosa, levando em consideração potenciais limitações e as circunstâncias pontuais da realização deste estudo. Destacam-se entre essas a ausência da aferição da pressão arterial durante o período de recuperação por falta de mão-de-obra, parâmetro que permitiria melhor entendimento do estado hemodinâmico do animal. A própria dimensão da sala de recuperação utilizada, bem como o posicionamento único dos ganchos nela existentes, são fatores que provavelmente interferiram nos resultados observados, visto que as resultantes de força algumas vezes não satisfaziam a melhor possibilidade para a movimentação do animal. Outros itens que poderiam acrescentar valiosas informações para melhor entendimento dos efeitos da aplicação do doxapram, nesta dose e neste momento da anestesia em cavalos, seriam a realização de ventilometria e a determinação da curva farmacocinética de eliminação do isoflurano, que não foi possível por falta de equipamentos. Com isso, ampliam-se as possibilidades de interpretação e discussão dos dados.

ANEXO I – Escala de Avaliação de Temperamento, Sedação e Indução Anestésicas e Profundidade ao entrar na baia de recuperação

- TEMPERAMENTO
 - (1) Calmo, fácil de manejar
 - (2) Inquieto, ansioso
 - (3) Agressivo
 - (4) Não manejável, requer sedação

- SEDAÇÃO APÓS 5 MIN DA MPA
 - (1) Bom, bem sedado
 - (2) Sedado mas desperta facilmente
 - (3) Sedação inadequada

- INDUÇÃO ANESTÉSICA
 - (0) excelente, sem excitação, movimento, espasmo muscular, ou movimento para frente/trás
 - (1) bom, leve espasmos em face ou membros e/ou movimento para frente/trás
 - (2) aceitável, breve excitação, violento/vigoroso movimento, luta
 - (3) ruim, marcada excitação, violento/vigoroso movimento, luta

- PROFUNDIDADE ANESTÉSICA AO ENTRAR NA BAIA DE RECUPERAÇÃO
 - (1) Palpebral ausente
 - (2) Palpebral presente
 - (3) Nistagmo presente
 - (4) Movimento

Adaptado de Donaldson et al. (2000), Hubbel, J.A.E., Muir, W.W (2004) Leece et al. (2008)

ANEXO II – Escala de Avaliação da Qualidade de Recuperação de Equinos

QUALIDADE DA RECUPERAÇÃO

Horse: _____ Data: _____

MPA: _____ hora: _____

INDUÇÃO: _____ hora: _____

MANUTENÇÃO: _____ hora: _____

Final da anestesia: _____

Horário saída da mesa cirúrgica: _____

Horário aplicação seringa X: _____

Horário primeiro movimento: _____

Horário Decúbito Esternal: _____

Horário Estação: _____

Horário deglutição: _____

Horário extubação: _____

Horário apto a andar: _____

QUALIDADE DA RECUPERAÇÃO

Modificada: Donaldson et al, (2000), Santos, M. et al, (2003), Clark-Price, S.C. et al, (2008)

I) ATITUDE GERAL:

1. Calmo
3. Calmo / um pouco desorientado
5. Confuso / tonto / desorientado
8. Frenético / fora de si

II) ATITUDE EM DECÚBITO:

1. Quieto, movimento ocasional
3. Tenso
5. Pedalagem

III) POSIÇÃO ESTERNAL: 1. Suave
5. Se debatendo / mas controlada
10. Fracassada / com quedas

IV) NÚMERO DE TENTATIVAS PARA POSIÇÃO ESTERNAL: _____

V) FASE ESTERNAL: 1. Com pausa organizada
3. Não existente
6. Prolongada (acima de 10 minutos)
7. Múltipla
10. Se debatendo

VI) POSIÇÃO QUADRUPEDAL: 1. Tranquila
3. Organizada / leve incoordenação
6. Usando as paredes como suporte
10. Ricochetiando nas paredes / desorientado

VII) RESISTÊNCIA/ FORÇA: 1. Boa / ótima
3. Média
6. Posição cão sentado
10. Repetidas tentativas / Fraqueza

VIII) Nº DE TENTATIVAS: _____

IX) EQUILÍBRIO E COORDENAÇÃO:
1. Sólido / Firme (Estável em pé, capaz de ficar em pé de forma efetiva e manter o equilíbrio)
3. Moderado / “dança”
5. Incoordenação acentuada (instável, permanece em pé e mantém o equilíbrio, mas com dificuldade)
8. Cambaleando quase cai, tropeça
10. Quedas

X) DOBRAMENTO DAS FALANGES: 1. Nenhum
2. Somente torácicos ou límbicos – leve
3. Somente torácicos ou Límbicos - marcado
4. Todos os membros – moderado
5. Excessivo, prolongado

XI) RECUPERAÇÃO DE FORMA GERAL:

- 1. Excelente
- 3. Boa
- 5. Aceitável
- 7. Ruim
- 10. Inaceitável

ESCORE TOTAL: _____

VAS



Anexo III - Veterinary Anaesthesia and Analgesia Checklist for Authors

Cover Letter

Please provide a statement defining the role of each author. For example:

M.D.: Data interpretation, statistical analysis and preparation of manuscript.

R.G.: Design, data management, and preparation of manuscript

Style

Times New Roman 12pt

Double-spaced with a 1" or 30 mm margin on each side

Continuous line numbering, beginning with the abstract

Please refer to the author instructions and the journal for examples of units and numbering

Papers should be submitted in the following order:

Cover Letter with Authors' contributions and Funding;

Separate Title Page with Acknowledgements;

Abstract with Keywords;

Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, References,

Figure legends, Tables, Figures

Word count (excluding abstract and references):

Original studies: Aim for 3500 with a maximum of 5000 words after review

Review articles: Maximum of 5000 words

"What is the Evidence?" reviews: 1500 – 3500 words

Short communications: Maximum of 2000 words

Letters: Maximum of 800 words

Editorials: Generally no more than 2500 words

VAA conducts anonymous review, please ensure that identifying information such as the name of your university or author initials are removed and replaced by **** for the review process. **Note: it is not necessary to remove country name in manufacturer details.

Please make sure that acknowledgements or conflicts of interest are included with the title page for anonymity

Title Page

Running head is included (maximum of 40 characters)

All authors and affiliations are listed and identified by symbols (*, †, ‡, §, #)

Corresponding author name, address and email are provided

Title page should be uploaded separately from main document into ScholarOne for anonymous review

Abstract

Maximum of 300 words Structured with subheadings

Research articles and Short Communications: Objective, Study design, Animals or Animal population, Methods, Results, Conclusions and clinical relevance

Reviews and "What is the Evidence?": Objectives, Databases used, Conclusions Up to five keywords listed after the abstract (ideally MeSH headings)

Introduction

This section should be concise and provide the motivation for performing the study Include scientific background and explanation of rationale

Should end with the specific objectives of the study or the hypothesis being tested

Material and methods

Ethical committee approval procedure

Statement on informed owner consent (for clinical studies) Key elements of study design

Describe the randomization and blinding procedure Describe how sample size was determined

Describe any efforts to address potential sources of bias

Identification of the manufactures of drugs and equipment relevant to the methods in parenthesis immediately after the first use of that item in the text

Statistics

Describe all statistical methods including methods used to examine subgroups and interactions

Describe methods used to assess whether the data met the assumptions of the statistical approach

Explain how missing data was addressed Report the statistical software used

Results

Values should be reported to the same level of accuracy at which they were measured

Report the actual p values calculated

Report the number of individuals at each stage of the study

Give reasons for non-participation at each stage of the study

Give details of all important adverse events

Describe any modifications to the experimental protocols made to reduce adverse events

Discussion

Very shortly summarize key results

Provide comments on study limitations and potential sources of bias

Provide a cautious interpretation of the results taking into account the study objectives and hypothesis, current theory and relevant studies in the literature

The generalizability (external validity, applicability, translation to other species) should be discussed

Keep this section concise, this should not be a literature review

Acknowledgements

Should include sources of material and logistic support

Should additionally state funding sources

Address potential conflicts of interest

Place on the title page and upload separately to ensure anonymity

References

Harvard style

See author instructions and journal for example

An EndNote style download is available

Tables

Provide on a separate page with a clear, stand-alone title

Figures

Figure legends should appear on a separate page after reference