

Luiza Quintão Medeiros

***Efeitos da dexmedetomidina  
administrada em infusão intravenosa  
contínua, associada ou não ao  
butorfanol, em equinos***

Botucatu

2010

Luiza Quintão Medeiros

Efeitos da dexmedetomidina administrada em infusão intravenosa contínua, associada ou não ao butorfanol, em equinos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Antonio José de Araujo Aguiar

Botucatu

2010

## ***Dedicatória***

Aos meus pais, Eliane e Antonio Carlos, meus irmãos  
Carlinhos e Sophie e à minha avó Sylvia (em  
memória) pela fé e força creditadas a mim.

A todas as pessoas que contribuíram para a execução  
do trabalho.

## ***Agradecimentos***

Ao Prof. Adjunto Dr. Antonio José de Araujo Aguiar por me aceitar como orientada e dar-me a oportunidade de realizar Pós-Graduação na Unesp Botucatu. Por ter-me permitido participar de estudos experimentais. Pela persistência em adquirir a verba e material necessários para a realização do meu experimento, enfim, por todo o conhecimento transmitido, credibilidade, amizade e confiança.

Especial à amiga Daniela Campagnol por estar presente nos momentos mais difíceis e felizes vividos em Botucatu. Pela amizade, confiança, amor, por ser a minha “irmã”! Por me guiar nas dúvidas, participar das minhas escolhas, pelas oportunidades de aprendizado e por ser essencial e indispensável nas fases experimental e de elaboração da dissertação.

Às amigas Flávia Augusta de Oliveira e Denise de Fátima Rodrigues pela indispensável ajuda durante a realização da fase experimental desse trabalho, pela credibilidade e carinho.

Ao Prof. Adjunto Dr. Francisco José Teixeira Neto pelo aprendizado, pela ajuda técnica na fase experimental, pelo apoio, credibilidade, gentileza e disponibilidade na resolução de problemas.

Ao Prof. Dr. Marcos Jun Watanabe por conceder os animais e local para a realização do experimento. Pelo apoio, paciência e confiança no manejo dos animais, além da análise dos vídeos experimentais.

À Prof<sup>a</sup> Ass. Dr<sup>a</sup> Regina Kiomi Takahira por permitir a realização dos hemogramas, bioquímicos e análise da hemoglobina plasmática no Laboratório Clínico da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ).

Ao Prof. Dr. José Eduardo Corrente do Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) pela análise estatística dos dados experimentais.

À FAPESP pelo apoio financeiro, através da bolsa de estudo e auxílio à pesquisa, os quais possibilitaram a execução deste trabalho.

Ao Prof. Titular Stelio Pacca Loureiro Luna pelos conhecimentos transmitidos e apoio dado durante os anos de Pós-Graduação.

Ao professores do Departamento de Anestesiologia da FMB em especial ao Prof. Titular José Reinaldo Cerqueira Braz por ajudar na resolução de problemas encontrados.

Aos funcionários da seção de Pós-Graduação, em especial à secretária Neli Aparecida Pavan do Departamento de Anestesiologia da FMB pelo carinho, disponibilidade e paciência no cumprimento de prazos e preenchimento de formulários.

Aos funcionários da FMVZ em especial à secretária Vanessa Basseto e ao técnico de comunicação Daniel, pela disponibilidade, apoio e edição dos vídeos experimentais.

Aos amigos Vanessa Castro e Levi Fiúza (em memória) pelo amor, por me ensinarem a “arte da anestesia” e me apoiarem nos momentos decisivos da minha vida profissional.

Aos meus novos amigos Fiofó, Tat Rio, Lídia Matsubara, Sha, Gui Schiess, Guaiaca, Fábio André, Strup, Armando, Ju Brondani, Du Raposo e Mayra, por toda ajuda, carinho e companheirismo demonstrados ao longo desse período.

Às minhas amigas Amandinha, Gi, Fê e toda “Família Brasileira” por serem minha “família em Botucatu” e me proporcionarem momentos tão divertidos e agradáveis, por diminuírem minhas saudades de casa.

Às minhas amigas Marthinha, Tita e Line, sempre presentes nos momentos mais importantes da minha vida.

Aos meus familiares em especial ao meu irmão Carlinhos por “estar comigo” todos os dias, pelo amor, apoio, companheirismo, mas principalmente por ser um exemplo de seriedade, força e persistência!

Aos meus pais, RAZÃO DA MINHA VIDA, por terem como principal conquista o sucesso e felicidade de seus filhos. Pela paciência, persistência, FÉ, AMOR e FORÇA!!!

“Somewhere over the rainbow, way up high  
There’s a land that I’ve heard of once in lullaby  
Somewhere over the rainbow skies are blue  
And the dreams that you dare to dream really do come true  
Someday I'll wish upon a star  
And wake up where the clouds are far behind me  
Where troubles melt like lemon drops  
A way above the chimney tops, that's where you'll find me  
Somewhere over the rainbow, blue birds fly  
Birds fly over the rainbow. Why then, oh, why can't I?  
If happy, little blue birds fly above the rainbow, why, oh, why can't, why can't I?”

**Harold Arlen**

Medeiros LQ. Efeitos da dexmedetomidina administrada em infusão intravenosa contínua, associada ou não ao butorfanol, em equinos. [dissertação de mestrado]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", 2010.

## **Resumo**

A dexmedetomidina e o butorfanol, administrados por infusão intravenosa contínua, podem ser úteis para sedação contínua em equinos mantidos na posição quadrupedal. Os efeitos hemodinâmicos, respiratórios e sedativos da infusão intravenosa contínua da dexmedetomidina, associada ou não ao butorfanol, foram avaliados em seis equinos adultos ( $432 \pm 25$  kg). Os animais foram submetidos a dois tratamentos aleatoriamente: dexmedetomidina (DEX) e dexmedetomidina e butorfanol (DEX+BUT), com intervalo mínimo de sete dias entre eles. Após preparação, os equinos ainda conscientes receberam o tratamento DEX: dexmedetomidina (bolus  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$  IV e taxa de infusão  $5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) ou DEX+BUT: dexmedetomidina (bolus  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$  IV e taxa de infusão  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) e butorfanol (bolus  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$  IV e taxa de infusão  $0,024 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ). Os escores de sedação e as variáveis hemodinâmicas (método de termodiluição) e respiratórias foram registradas antes da sedação (momento basal), durante as infusões (5, 15, 30, 60 e 90 minutos) e após a interrupção das mesmas (15, 30 e 60 minutos). O teste T-pareado e ANOVA seguida do teste Tukey-Kramer foram utilizados para comparação dos valores cardiorrespiratórios (média $\pm$ DP). Friedman seguido do teste de Dunn foram utilizados para análise de sedação ( $p < 0,05$ ). A redução significativa do índice cardíaco (DEX (-37%;  $60 \pm 9$  para  $38 \pm 4 \text{ mL.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ ) e DEX+BUT (-41%;  $63 \pm 6$  para  $37 \pm 4 \text{ mL.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ )), frequência cardíaca (DEX (-34%;  $44 \pm 3$  para  $29 \pm 4$  bpm) e DEX+BUT (-30%;  $43 \pm 5$  para  $30 \pm 4$  bpm)), índice de transporte de oxigênio (DEX (-47%;  $1166 \pm 339$  para  $613 \pm 136 \text{ dL.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ ) e DEX+BUT (-48%;  $1075 \pm 204$  para  $555 \pm 73 \text{ dL.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ )) e frequência respiratória (DEX (-63%;  $16 \pm 3$  para  $10 \pm 2$  mpm) e DEX+BUT (-63%;  $16 \pm 1$  para  $10 \pm 2$  mpm)) foram acompanhados pelo aumento significativo do índice de resistência vascular sistêmica (DEX (+61%;  $129 \pm 15$  para  $210 \pm 14 \text{ dinas.seg.cm}^{-5}.\text{kg}^{-1}$ ) e DEX+BUT (+61%;  $132 \pm 19$  para  $218 \pm 25 \text{ dinas.seg.cm}^{-5}.\text{kg}^{-1}$ )). A redução na altura de cabeça (DEX 51% e DEX+BUT 55%) foi acompanhada pela ataxia e redução das respostas

aos estímulos tátil e auditivo durante 15 minutos após início da infusão dos fármacos. A infusão intravenosa contínua de DEX+BUT não resulta em efeitos hemodinâmicos e respiratórios menos intensos quando comparados à infusão isolada de DEX. Contudo, a associação dos fármacos resulta em depressão hemodinâmica e respiratória menos prolongada. A adição de BUT à menor taxa de infusão de DEX potencializa a sedação causada por este agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico. Esta associação resulta em sedação de intensidade e duração similares à produzida pela administração isolada da maior taxa de DEX. Ambos os protocolos avaliados (infusão de DEX ou DEX+BUT) resultam em sedação não sustentada ao longo do tempo e considerada insatisfatória para a realização de procedimentos prolongados em equinos na posição quadrupedal.

Palavras-chave: dexmedetomidina; butorfanol; hemodinâmica; sedação; equinos.

Medeiros LQ. Effects of constant rate infusions of dexmedetomidine associated with butorphanol, and dexmedetomidine alone in conscious horses. [dissertação de mestrado]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", 2010.

## ***Abstract***

Dexmedetomidine and butorphanol, administered by constant rate infusion (CRI) might be useful for continuous sedation in standing horses. The hemodynamic, respiratory and sedative effects of the CRI dexmedetomidine associated with butorphanol and CRI dexmedetomidine were evaluated in six adults horses ( $432 \pm 25$  kg). The animals underwent 2 treatments in random order: dexmedetomidine (DEX) and dexmedetomidine and butorphanol (DEX+BUT) in a minimum 7-day interval. After instrumentation while unsedated all horses received treatment DEX: dexmedetomidine (3.5 mcg/kg bwt bolus IV, followed by 5 mcg/kg/hour bwt CRI) or treatment DEX+BUT: dexmedetomidine (3.5 mcg/kg bwt bolus IV, and 3.5 mcg/kg/hour bwt CRI) and butorphanol (0.02 mg/kg bwt bolus IV, and 0.024 mg/kg/hour bwt CRI). Sedative scores and hemodynamic (thermodilution method) and respiratory variables were recorded before sedation (baseline), during infusions (5, 15, 30, 60 and 90 minutes) and after infusions (15, 30 and 60 minutes). T-test and ANOVA followed by Tukey-Kramer's test were used to compare cardiorespiratory values (mean $\pm$ SD), and Friedman followed by Dunn's test were used for sedation analysis ( $p < 0.05$ ). The decreased from baseline in cardiac index (DEX (-37%;  $60 \pm 9$  to  $38 \pm 4$  mL/minute/kg) and DEX+BUT (-41%;  $63 \pm 6$  to  $37 \pm 4$  mL/minute/kg)), heart rate (DEX (-34%;  $44 \pm 3$  to  $29 \pm 4$  bpm) and DEX+BUT (-30%;  $43 \pm 5$  to  $30 \pm 4$  bpm)), delivery oxygen index (DEX (-47%;  $1166 \pm 339$  to  $613 \pm 136$  dL/minute/kg) and DEX+BUT (-48%;  $1075 \pm 204$  to  $555 \pm 73$  dL/minute/kg)) and respiratory rate (DEX (-63%;  $16 \pm 3$  to  $10 \pm 2$  mpm) and DEX+BUT (-63%;  $16 \pm 1$  to  $10 \pm 2$  mpm)), were accompanied by an increase from baseline in systemic vascular resistance index (DEX (+61%;  $129 \pm 15$  to  $210 \pm 14$  dynas/s/cm<sup>-5</sup>/kg) and DEX+BUT (+61%;  $132 \pm 19$  to  $218 \pm 25$  dynas/s/cm<sup>-5</sup>/kg)). The infusions induced head drop (DEX 51% and DEX+BUT 55%), decreased from baseline in sedation scores of ataxia and responses to tactile and auditory stimuli with a duration of 15 minutes after bolus and infusions. A DEX+BUT CRI does not result in less intense hemodynamic and

respiratory effects when compared with DEX CRI alone. However, the association of drugs results in hemodynamic and respiratory less prolonged. The addition of BUT to the lower DEX CRI enhances the sedation caused by this  $\alpha_2$ -adrenergic agonist. This association results in sedation intensity and duration similar to that produced by the higher DEX CRI. The studied protocols results in sedation not sustained over time and unsatisfactory performance of prolonged procedures in standing horses.

Key Words: dexmedetomidine; butorphanol; hemodynamic; sedation; horses.

## *Lista de Ilustrações*

- Figura 1:** Técnica de Seldinger utilizada para cateterização da veia jugular direita. (A): canulação da veia jugular com agulha calibre 14; (B): inserção do fio guia; (C): incisão da pele e tecido subcutâneo; (D): inserção do dilatador vascular e cateter introdutor nº 8,5F através do fio guia; (E): retirada do dilatador vascular e fio-guia; (F): fixação do cateter introdutor à pele por sutura simples separada..... 32
- Figura 2:** Valores médios±desvios-padrão do IC, IS, IRVS e FC observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes..... 40
- Figura 3:** Valores médios±desvios-padrão da PAS, PAM e PAD observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes..... 43
- Figura 4:** Valores médios±desvios-padrão da PVC e PAP observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes..... 44
- Figura 5:** Valores médios±desvios-padrão da Hb, CaO<sub>2</sub> e IDO<sub>2</sub> observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes..... 47

**Figura 6:** Valores médios±desvios-padrão da percentagem de redução da ALTC observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes..... 50

**Figura 7:** Soma dos escores de grau de ataxia avaliados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes..... 51

**Figura 8:** Soma dos escores dos estímulos tátil e auditivo avaliados durante os momentos 30, 60 e 90 minutos da infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e durante os momentos 30 e 60 minutos após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes..... 52

## *Lista de Tabelas*

<b>Tabela 1:</b>	Características para determinação do grau de ataxia em equinos (modificado de Bryant et al., 1991).....	36
<b>Tabela 2:</b>	Respostas para avaliação dos estímulos tátil e auditivo em equinos (modificado de Bryant et al., 1991).....	36
<b>Tabela 3:</b>	Valores médios±desvios-padrão do IC, IS, IRVS e FC observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes.....	39
<b>Tabela 4:</b>	Valores médios±desvios-padrão da PAS, PAM, PAD, PVC e PAP observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes.....	42
<b>Tabela 5:</b>	Valores médios±desvios-padrão da Hb, CaO <sub>2</sub> , IDO <sub>2</sub> e SaO <sub>2</sub> observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes.....	46
<b>Tabela 6:</b>	Valores médios±desvios-padrão da <i>f</i> , PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , pHa, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> e T observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes.....	48

## *Lista de Abreviaturas e Siglas*

**ACTH** = hormônio adenocorticotrófico  
**ADH** = hormônio antidiurético  
**ALTC** = altura de cabeça  
**ANOVA** = análise de variância  
**AMPc** = 3' 5' - monofosfato de adenosina cíclico  
**BAV2°** = bloqueio átrio-ventricular de segundo grau  
**bpm** = batimentos cardíacos por minuto  
**BUT** = butorfanol  
**bwt** = body weight  
**CAM** = concentração alveolar mínima  
**CaO<sub>2</sub>** = conteúdo arterial de oxigênio  
**CEEA** = Comissão de Ética da Experimentação Animal  
**Cl<sub>E</sub>** = depuração central  
**cm** = centímetro  
**CRI** = constant rate infusion  
**C<sub>T</sub>** = concentração-alvo  
**D** = dextro  
**DC** = débito cardíaco  
**DEX** = dexmedetomidina  
**DEX+BUT** = dexmedetomidina e butorfanol  
**D<sub>i</sub>** = dose de infusão  
**dinas.seg.cm<sup>-5</sup>.kg<sup>-1</sup>** = dinas vezes segundo por centímetro elevado à quinta potência por quilograma  
**dL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>** = decilitro por minuto por quilograma  
**DP** = desvio padrão  
**ECG** = eletrocardiograma  
**f** = frequência respiratória  
**FAPESP** = Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo  
**FC** = frequência cardíaca  
**FMVZ** = Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
**GAP** = Grupo de Apoio à Pesquisa  
**g.dL<sup>-1</sup>** = grama por decilitro  
**Hb** = concentração plasmática de hemoglobina  
**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** = íon bicarbonato  
**IC** = índice cardíaco  
**IDO<sub>2</sub>** = índice de transporte de oxigênio  
**IM** = intra-muscular  
**IRVS** = índice de resistência vascular sistêmica  
**IS** = índice sistólico  
**IV** = intravenosa  
**kg** = quilograma  
**L** = litro  
**L.min<sup>-1</sup>** = litro por minuto  
**mcg.kg<sup>-1</sup>** = micrograma por quilograma  
**mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>** = micrograma por quilograma por hora  
**mcg.mL<sup>-1</sup>** = micrograma por mililitro  
**mg.kg<sup>-1</sup>** = miligrama por quilograma  
**mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>** = miligrama por quilograma por hora  
**mg.mL<sup>-1</sup>** = miligrama por mililitro  
**min** = minuto  
**mL** = mililitro  
**mL.dL<sup>-1</sup>** = mililitro por decilitro  
**mL.kg<sup>-1</sup>** = mililitro por quilograma  
**mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>** = mililitro por minuto por quilograma  
**mmHg** = milímetros de mercúrio  
**mmol.L<sup>-1</sup>** = milimol por litro  
**mpm** = movimentos respiratórios por minuto

**n°** = número  
**NaCl** = cloreto de sódio  
**ng.mL<sup>-1</sup>** = nanograma por mililitro  
**p** = nível de significância  
**PaCO<sub>2</sub>** = pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial  
**PAD** = pressão arterial diastólica  
**PAM** = pressão arterial média  
**PaO<sub>2</sub>** = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial  
**PAP** = pressão média da artéria pulmonar  
**PAS** = pressão arterial sistólica  
**pHa** = potencial hidrogeniônico no sangue arterial  
**POAP** = pressão de oclusão da artéria pulmonar  
**PVC** = pressão venosa central  
**RVP** = resistência vascular pulmonar  
**RVS** = resistência vascular sistêmica  
**SaO<sub>2</sub>** = saturação de oxigênio na hemoglobina do sangue arterial  
**SD** = standard deviation  
**SNC** = sistema nervoso central  
**SNP** = sistema nervoso periférico  
**SNS** = sistema nervoso simpático  
**T** = temperatura corpórea  
**Unesp** = Universidade Estadual Paulista  
**VE** = ventrículo esquerdo  
**VS** = volume sistólico

## *Lista de Símbolos*

% = percentagem

°C = graus Celsius

$\alpha$  = alfa

$\beta$  = beta

$\kappa$  = receptor opioide kappa

$\mu$  = receptor opioide mu

< = menor

- = menos

+ = mais

$\pm$  = mais ou menos

= = igual

# Sumário

<b>Resumo</b>	
<b>Abstract</b>	
<b>Lista de Ilustrações</b>	
<b>Lista de Tabelas</b>	
<b>Lista de Abreviaturas e Siglas</b>	
<b>Lista de Símbolos</b>	
<b>1. Introdução</b> .....	18
<b>2. Revisão de Literatura</b>	
Agonistas $\alpha_2$ -adrenérgicos.....	21
Dexmedetomidina.....	22
Opioides.....	26
Butorfanol.....	26
<b>3. Objetivos</b> .....	29
<b>4. Material e Método</b> .....	30
<b>5. Resultados</b> .....	38
<b>6. Discussão</b> .....	53
<b>7. Conclusões</b> .....	64
<b>8. Referências</b> .....	65
<b>9. Apêndice (valores individuais das variáveis observadas)</b> .....	75

# **1. Introdução**

Fármacos sedativos e analgésicos são comumente utilizados na prática clínica equina. Seu uso objetiva a realização de procedimentos diagnósticos e pequenas cirurgias, assim como medicação pré-anestésica para anestésias gerais (Bettschart-Wolfensberger et al., 2005). Novos protocolos anestésicos têm sido desenvolvidos com o objetivo de interferir o mínimo possível nos parâmetros fisiológicos do paciente. A escolha de fármacos que causem menor variabilidade cardiorrespiratória, que produzam sedação adequada e que mantenham o animal em posição quadrupedal, ao invés do decúbito, permite a redução nos riscos de morbidade e mortalidade relacionados a procedimentos anestésicos (Doherty & Valverde, 2006). Aproximadamente um em cada 100 equinos vem a óbito devido a fatores relacionados à anestesia geral (Johnston et al., 2004).

Observam-se vantagens na realização de intervenções cirúrgicas e diagnósticas em equinos na posição quadrupedal. Entre elas estão: redução nos riscos de complicações, especialmente nas fases de indução e de recuperação anestésicas; depressão cardiorrespiratória de menor intensidade; e redução de custos e do tempo de execução. Entretanto, as desvantagens destas técnicas incluem: ataxia excessiva, ocorrida com o emprego de doses elevadas; analgesia insuficiente para alguns procedimentos; e condições cirúrgicas inadequadas (Doherty & Valverde, 2006). Os animais podem adotar comportamento defensivo em resposta às estimulações nociceptivas, tátil e auditiva, aumentando o risco de acidentes com os profissionais envolvidos (Aguilar et al., 2009).

A associação de fármacos sedativos, analgésicos opioides e técnicas anestésicas locais têm proporcionado realização de procedimentos cirúrgicos de curta duração. O advento de técnicas anestésicas em equinos, por infusão intravenosa contínua de fármacos, tem possibilitado a realização de procedimentos cirúrgicos de maior duração (Young et al., 1993; Taylor et al., 1998). A infusão contínua de agentes sedativos e de fármacos anestésicos geralmente produz concentrações plasmáticas mais estáveis (Vianna, 2001), quando comparada à administração destes mesmos agentes na forma de bolus intermitente (Wilson et al., 2002), reduzindo-se, assim, os riscos de sobre ou subdose e proporcionando maior

estabilidade cardiovascular (Miller, 1994). A administração de doses intermitentes causa efeitos indesejáveis como a variação nos níveis sedativos e analgésicos, ataxia progressiva e intensa, além de depressão cardiorrespiratória acentuada (Bettschart-Wolfensberger et al. 1999b).

Os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos são sedativos amplamente empregados na espécie equina (Doherty & Valverde, 2006). A dexmedetomidina apresenta propriedades sedativas e analgésicas em diversas espécies (Maze & Tranquilli, 1991). Este fármaco oferece sinergismo com os demais agentes anestésicos comumente utilizados, apresentando baixa incidência de efeitos adversos (Bettschart-Wolfensberger et al., 2005). O sinergismo entre as classes dos fármacos reduz a necessidade da utilização de grandes doses, e conseqüentemente, os efeitos adversos pertinentes a cada agente (Spaulding et al., 1979). Devido a sua distribuição rápida, a dexmedetomidina é considerada adequada para seu uso por infusão intravenosa contínua na espécie equina. Sua dose é reduzida com a associação de analgésicos que possuam efeitos sedativos, atenuando-se assim as alterações cardiorrespiratórias, sem interferir no grau de sedação (Bettschart-Wolfensberger et al., 2005). A associação de agentes sedativos e analgésicos promove sedação mais intensa do que a produzida pela soma dos efeitos de um sedativo e de um analgésico utilizados isoladamente (Brearley, 1984).

O butorfanol, analgésico opioide de atividade agonista em receptores  $\kappa$  e antagonista em receptores  $\mu$  (Thurmon et al., 1996), é comumente associado a agentes sedativos em equinos (Clarke et al., 1991). A principal vantagem deste fármaco nesta espécie é a produção de analgesia sem interferir, significativamente, na função cardiorrespiratória (Robertson et al., 1981; Kalpravidh et al., 1984b). Os efeitos cardiorrespiratórios, a sedação e analgesia causados pelo butorfanol apresentam curta duração, sendo necessário seu uso por infusão intravenosa contínua na espécie equina para manutenção do efeito sedativo (Sellon et al., 2001).

A dexmedetomidina, associada ou não ao butorfanol, administrada por infusão intravenosa contínua poderia apresentar aplicabilidade clínica, uma vez que procedimentos de sedação e analgesia de longa duração são alternativas eficientes e viáveis para a realização de diversos procedimentos cirúrgicos e diagnósticos em equinos mantidos na posição quadrupedal. A associação de agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos com opioides já é bem descrita nos equinos (Clarke et al., 1991).

Porém, na literatura consultada não foram encontrados estudos referentes ao emprego de dexmedetomidina, e esta em associação ao butorfanol, por meio de infusão intravenosa contínua nesta espécie. Este estudo se faz necessário pela busca de um protocolo anestésico que forneça sedação constante e prolongada, acompanhado de alterações hemodinâmicas e respiratórias discretas e de curta duração.

A associação de butorfanol à menor taxa de infusão de dexmedetomidina diminuiria a intensidade dos efeitos hemodinâmicos e respiratórios pertinentes ao agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico. Além disso, os efeitos sedativos seriam potencializados, apresentando maior ou igual duração e nível de sedação.

## **2. Revisão de Literatura**

### ***Agonistas $\alpha_2$ -adrenérgicos***

Os fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos foram sintetizados no início da década de 60 e utilizados na prática clínica inicialmente como descongestionantes nasais e, posteriormente, como agentes anti-hipertensivos (Stahle, 2000). Com o surgimento dos inibidores da enzima conversora da angiotensina e dos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos mais seletivos, seu uso passou a ser menos difundido (Jones & Maze, 2001). Estudos subsequentes à sua síntese demonstraram que os agentes  $\alpha_2$ -adrenérgicos possuíam características adequadas para seu uso na anestesiologia (Fielding et al., 1978; Doze et al., 1989).

Essa classe de fármacos apresenta atividade analgésica, sedativa e miorrelaxante (Fielding et al., 1978; Doze et al., 1989; Thurmon et al., 1996). Esses agentes são considerados sedativos “clássicos” e causam depressão pela estimulação de receptores no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP) (Cortopassi & Fantoni, 2002). Por apresentarem ação no SNC, os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, em especial a dexmedetomidina, têm a propriedade de reduzir o requerimento de fármacos anestésicos injetáveis (Mendes et al., 2003) e a concentração alveolar mínima (CAM) de agentes halogenados (Pascoe et al., 2006). Além disso, estes agentes causam depressão respiratória mínima e atenuam as alterações hemodinâmicas causadas por estímulos nociceptivos (Sinclair, 2003).

Os receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos foram identificados em diferentes regiões do sistema nervoso, nas plaquetas e órgãos como fígado, rins, pâncreas, além de tecido adiposo e globo ocular, onde exercem funções fisiológicas determinadas (Hayashi & Maze, 1993; Saunder & Limbird, 1999). Avaliações pós-mortem do SNC em humanos demonstram receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos em grande densidade no *Locus coeruleus*; núcleo motor dorsal do nervo vago; porção intermédio-lateral e substância gelatinosa da medula espinhal (Probst et al., 1985). Adicionalmente encontram-se receptores imidazolínicos no núcleo reticular lateral no cérebro humano (Bricca et al., 1988). A dexmedetomidina não é um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico puro. Este fármaco também é capaz de se associar a receptores imidazolínicos,

promovendo hipotensão arterial de origem central e ação anti-arritmogênica (Khan et al., 1999).

Um dos mecanismos de ação relacionados aos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos é a inibição da enzima adenilato ciclase através da interação do agonista ao receptor acoplado à proteína G e, conseqüentemente, inibição da formação de 3', 5' - monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) intracelular (Hayashi & Maze, 1993). Os outros mecanismos consistem no influxo de potássio para o meio intracelular através de um canal ativado, o que hiperpolariza a célula neuronal e bloqueia a propagação do estímulo nervoso (Aghajanian & Vandermaelen, 1982); e na entrada de cálcio no terminal nervoso, inibindo a excitose de neurotransmissores, como a noradrenalina, reduzindo a taxa de despolarização da célula neuronal (Lipscombe et al., 1989).

### ***Dexmedetomidina***

O medetomidina é uma mistura racêmica de seus dois enantiômeros ópticos: L ou levo e D ou dextro, a levomedetomidina e a dexmedetomidina, respectivamente (Virtanen et al., 1988). O L-enantiômero é considerado farmacologicamente inativo (Kuusela et al., 2000) ao contrário do D-enantiômero que apresenta alta seletividade aos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos (Virtanen et al., 1988). O cloridrato de dexmedetomidina, o mais seletivo dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos licenciado para o uso em animais, apresenta relação de seletividade entre os receptores  $\alpha_2:\alpha_1$  de 1620:1 (Virtanen et al., 1988), muito superior a de outros agentes agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos como a clonidina (250:1) e a xilazina (160:1) (Virtanen et al., 1988).

A dexmedetomidina é um agente sedativo, analgésico e apresenta potência duas vezes superior à mistura racêmica medetomidina (Virtanen, 1989). Não há estudos em equinos que comprovem a relação de 2:1 entre as doses de medetomidina e dexmedetomidina. Contudo, Bettschart-Wolfensberger et al. (2005), sugerem em um estudo preliminar, que a dose sedativa de 7 mcg.kg<sup>-1</sup> de medetomidina seja equivalente a 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup> de dexmedetomidina na espécie equina.

Este fármaco liga-se 94% a proteínas plasmáticas, é biotransformado no fígado através da metilação e glucoronidação e excretado na urina (95%) e fezes (4%). A dexmedetomidina apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente

duas horas em humanos (Gertler et al., 2001). Sua cinética é linear quando administrada de forma contínua, apresentando volume de distribuição no estado de equilíbrio de 118 L e meia-vida de distribuição de seis minutos em humanos (Abbott, 2000). Em pôneis, após bolus intravenoso de  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$  de dexmedetomidina, observa-se pico plasmático de  $5 \text{ ng.mL}^{-1}$ , apresentando meia-vida de eliminação de 20 minutos e concentração plasmática no limite mínimo de quantificação ( $0,05 \text{ ng.mL}^{-1}$ ) a partir de 60 a 90 minutos da aplicação. Destacam-se como qualidades principais da dexmedetomidina o início rápido de ação e a capacidade de permitir rápida titulação, podendo deste modo, variar a profundidade da sedação e analgesia (Bettschart-Wolfensberger et al., 2005).

A ação sedativa da dexmedetomidina ocorre principalmente por ativação de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos localizados no SNC. A ativação de receptores pré e pós-sinápticos permite a regulação da liberação de noradrenalina (MacDonald et al., 1991) e do influxo de íons potássio, respectivamente (Aghajanian & Vandermaelen, 1982). A sedação é mediada pela redução da atividade adrenérgica do *Locus coeruleus* (Correa-Sales et al., 1992), núcleo noradrenérgico predominante no cérebro, que funciona como o principal modulador do estado de vigília no SNC (Aston-Jones & Bloor, 1981). Do *Locus coeruleus* originam-se neurônios que fazem sinapses com o córtex motor e ramificações nervosas para o cerebelo, este responsável por funções fisiológicas como a manutenção do equilíbrio, postura e controle do tônus muscular (Xu et al., 2000).

A potência sedativa dos agentes agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos está relacionada à seletividade do fármaco a receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  (Sinclair, 2003). A ativação central dos receptores  $\alpha_1$  causa inquietação, produz o despertar, aumento da atividade locomotora e da vigília (Monti, 1982), ao contrário, a ativação dos receptores  $\alpha_2$  resulta em sedação (Doze et al., 1989). Fármacos  $\alpha_2$ -adrenérgicos que possuem maior seletividade entre aos receptores  $\alpha_2$  possuem, portanto, maiores efeitos sedativos quando comparados a agentes menos seletivos. A sedação causada por essa classe de fármacos em equinos caracteriza-se pela manutenção da posição quadrupedal, com afastamento do apoio dos membros, indiferença aos estímulos externos, redução na altura da cabeça; ptoses labial e palpebral; ataxia; e protrusão peniana (Thurmon et al., 1996; Taylor & Clarke, 2009a).

Os efeitos analgésicos produzidos pelos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos são causados pela estimulação de receptores localizados no corno dorsal da medula espinhal. O uso desses agentes em sedações com o equino na posição quadrupedal, como parte da medicação pré-anestésica ou por infusão intravenosa contínua durante a anestesia, pode contribuir para a analgesia pós-operatória (Taylor & Clarke, 2009b).

Os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos causam redução da motilidade do trato gastrointestinal e micção profusa (Taylor & Clarke, 2009a). Após a administração desses fármacos há o aumento da diurese por aumento na filtração glomerular e redução da concentração do hormônio antidiurético (ADH) (Maze, 1992), que acompanham a hiperglicemia secundária à inibição da liberação de insulina (Tranquilli et al., 1984) e diminuição na liberação de ACTH e cortisol. Algumas vezes sudorese é observada ao final dos efeitos sedativos e sua incidência é dependente da temperatura ambiente. A duração dos efeitos colaterais é dose-dependente e varia conforme o agente utilizado (Taylor & Clarke, 2009a).

Os efeitos hemodinâmicos causados pelos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos são devidos às suas ações periférica e central. Através da ativação de receptores pré-sinápticos nas terminações nervosas periféricas há inibição da liberação de noradrenalina causando hipotensão arterial e bradicardia (Jonge et al., 1981). Porém, a ativação dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos pós-sinápticos produz vasoconstrição, por ação na musculatura lisa de vasos sanguíneos, arteriais e venosos (Ruffolo, 1985). Há um aumento na resistência vascular sistêmica, elevação da pressão venosa central, diminuição do débito cardíaco e do consumo de oxigênio pelo miocárdio, além de vasoconstrição coronariana (Cortopassi & Fantoni, 2002). Flacke et al. (1990) evidenciaram a presença de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos nas artérias coronárias, havendo constrição das mesmas após administração sistêmica desses fármacos. Este efeito sugere provável comprometimento da contratilidade miocárdica por diminuição do fluxo sanguíneo coronariano e, em consequência, diminuição do débito cardíaco. A ativação de receptores do centro vasomotor no SNC diminui a ação simpática com redução progressiva das catecolaminas circulantes, potencializando, conseqüentemente, a ação parassimpática e a diminuição da pressão arterial (Kubo & Misu, 1981; Ruffolo, 1985). Observando-se os efeitos de doses equipotentes de xilazina ( $1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$ ), detomidina ( $20 \text{ mcg.kg}^{-1}$

IV) e romifidina ( $80 \text{ mcg.kg}^{-1}$  IV), em equinos, nota-se sedação e analgesia, bradicardia muitas vezes acompanhada de bloqueios átrio-ventriculares de segundo grau e hipertensão transitória em decorrência da vasoconstrição periférica, seguida de hipotensão (England et al., 1992).

A administração intravenosa de dexmedetomidina resulta em alterações cardiovasculares significativas (Schmeling et al., 1991; Bloor et al., 1992) características de agentes agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos (Yamashita et al., 2000). A ação deste fármaco em receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos pós (aumento da resistência vascular sistêmica) (Ruffolo, 1985) e pré-sinápticos periféricos (Jonge et al., 1981) e centrais (Kubo & Misu, 1981; Ruffolo, 1985) resulta em alterações, principalmente, na pressão arterial (fase bifásica) e frequência cardíaca (bradicardia), além de alterações no débito cardíaco (redução) e ritmo cardíaco. A dexmedetomidina apresenta efeitos anti-arritmogênicos por se ligar a receptores imidazolinícos (Khan et al., 1999) e por apresentar alta seletividade aos receptores  $\alpha_2$  (Hayashi et al., 1991), observando-se frequência menor de arritmias cardíacas em comparação a outros agentes agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos.

A duração e intensidade dos efeitos dependem de qual agente agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico está sendo utilizado, dose e via de administração (Clarke & Taylor, 1986). Em equinos, a medetomidina e a xilazina possuem efeitos cardiovasculares de menor duração de ação quando comparados à detomidina (Yamashita et al., 2000). Bettschart-Wolfensberger et al. (2005), em um estudo realizado em pôneis utilizando dexmedetomidina na dose de  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$  IV, demonstraram que a frequência cardíaca, pressão venosa central, pressão média da artéria pulmonar e a pressão de oclusão da artéria pulmonar não apresentam alterações significativas quando comparadas aos resultados após a administração de outros agentes agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Entretanto, o tempo de ação da dexmedetomidina é mais curto, devido à sua rápida distribuição, considerada adequada para sedação e administração em infusão intravenosa contínua na espécie equina. A intensidade de duração dos efeitos cardiovasculares é particularmente importante em equinos, pois efeitos depressores contribuem para a deteriorização cardiorrespiratória de animais comprometidos em sua função cardiovascular (Bettschart-Wolfensberger et al., 2005).

Os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos causam depressão respiratória discreta em equinos (Yamashita et al., 2000; Taylor & Clarke, 2009a) devido à depressão do centro respiratório (Clarke et al., 1991). A função respiratória alterada por estes agentes varia de acordo com a espécie, via de administração, dose e natureza do fármaco utilizado (Kastner et al., 2001). Wagner et al. (1991) verificaram redução na frequência respiratória em equinos sedados com detomidina (10 a 20 mcg.kg<sup>-1</sup> IV).

### ***Opioides***

Os opioides são alcalóides sintéticos derivados do ópio, produzem seus efeitos através de receptores específicos no SNC e SNP e são classificados em agonistas, agonistas-antagonistas e antagonistas (Geiser, 1990).

Alguns dos efeitos sistêmicos dos opioides incluem analgesia, sedação e hipnose (Geiser, 1990). Estes fármacos ligam-se reversivelmente a receptores específicos no SNC e medula espinhal, alterando a nocicepção e a percepção da dor. Os receptores  $\mu$  são responsáveis pelo efeito analgésico mais potente. A ativação deste receptor também produz efeitos colaterais como depressão respiratória, estimulação locomotora e alterações na motilidade intestinal. Outros receptores contribuem de alguma forma, porém causam analgesia de intensidade menor (Taylor & Clarke, 2009b).

Os efeitos cardiovasculares variam de acordo com o fármaco. Alterações cardiovasculares mínimas, quando ocorrem, incluem aumento transitório da frequência cardíaca, débito cardíaco e pressão arterial (Geiser, 1990).

### ***Butorfanol***

O tartarato de butorfanol é um agente opioide sintético do tipo agonista-antagonista, possui sua ação mista por ter efeito agonista nos receptores  $\kappa$  e efeito antagonista nos receptores  $\mu$  (Thurmon et al., 1996). Sua ação sedativa e analgésica tem sido utilizada em equinos desde o início da década de 80. Estudos clínicos e experimentais da administração de butorfanol em equinos evidenciam analgesia e sinergismo com a associação de sedativos e anestésicos gerais (Kalpravidh et al., 1984a; Clarke & Paton, 1988; Clarke et al., 1991). Em geral, os opioides causam pouca sedação em equinos quando administrados isoladamente (Taylor & Clarke,

2009a), porém seu uso em associação com sedativos para realização de procedimentos com o equino na posição quadrupedal, ou como adjuvantes na medicação pré-anestésica em anestésias gerais (Muir, 1991) potencializam os efeitos sedativos e analgésicos dessas associações (Clarke et al., 1991). Os analgésicos opioides têm sido empregados para potencializar o efeito de muitos sedativos, mesmo em equinos que não apresentem sinais de dor (Taylor & Clarke, 2009a).

A sedação e analgesia causadas pelo butorfanol apresentam curta duração, sendo necessário seu uso por infusão intravenosa contínua na espécie equina para manutenção do efeito sedativo (Sellon et al., 2001). Sua farmacocinética resulta em uma curva dose-resposta em forma de “sino”, com efeito-teto, observando-se redução da analgesia em doses altas (Thurmon et al., 1996). Este fármaco apresenta grande volume de distribuição e rápida meia-vida de eliminação (Thurmon et al., 1996) de 44 minutos em equinos após bolus único ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$ ) (Sellon et al., 2001). O butorfanol é metabolizado no fígado e transformado em hidroxibutorfanol (90%) e norbutorfanol (10%) (Vachharajani et al., 1996), ambos sem função analgésica aparente. A excreção ocorre pela urina (70%) e suco biliar (11 a 14%) (Thurmon et al., 1996).

Martin et al. (1976) foram os primeiros a demonstrarem que opioides agonistas de receptores  $\kappa$  produzem sedação em animais. O butorfanol, na dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$ , causa sedação moderada em cães, sem alteração nos níveis plasmáticos de histamina (Pircio et al., 1976). Assim como os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, o butorfanol possui analgesia visceral superior à somática e auxiliam o exame clínico do equino com síndrome cólica (Taylor & Clarke, 2009a). Obtém-se quatro horas de analgesia visceral após administração de  $0,22 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IM}$  de butorfanol em pôneis (Kalpravidh et al., 1984a). A infusão intravenosa contínua de butorfanol ( $0,013 \text{ mg.kg}^{-1}\text{h}^{-1}$ ) reduziu a concentração plasmática de cortisol e os escores de avaliação de dor nas primeiras 24 horas após celiotomia (Sellon et al., 2004).

Grandes doses deste fármaco ( $5 \text{ a } 30 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), pela via subcutânea, causam diminuição dose-dependente na concentração do hormônio antidiurético (Miller, 1975). O butorfanol administrado em forma de bolus ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$ ) em equinos causa redução dos borborismos e frequência de defecação (Sellon et al.,

2001). Porém, os agonistas de receptores  $\kappa$  e antagonistas de  $\mu$  produzem menor interferência na motilidade intestinal em comparação a opioides puros como a morfina (Pascoe, 2000).

Os opioides agonistas-antagonistas estão associados a mudanças fisiológicas menos evidentes que agonistas puros. Em cães, após um a dois minutos da administração intravenosa de doses analgésicas equipotentes de butorfanol ( $0,75 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) e morfina ( $3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), observou-se uma maior redução da pressão arterial média com a morfina (77%) em comparação ao butorfanol (21%) (Schurig et al., 1978). A principal vantagem do butorfanol é a produção de analgesia sem interferir, significativamente, na função cardiorrespiratória em equinos conscientes ou anestesiados (Robertson et al., 1981; Nolan et al., 1991). A administração de butorfanol nas doses 0,1, 0,2 e  $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$  IV, em equinos conscientes, não produziu alterações na frequência cardíaca, pressões arteriais média e diastólica, pressão da artéria pulmonar e débito cardíaco, além da manutenção nos valores hemogasométricos (gases sanguíneos e pH) e de frequência respiratória (Robertson et al., 1981). A depressão respiratória possui um efeito-teto, doses maiores deste fármaco não ocasionam depressão respiratória mais intensa. Em ratos, o butorfanol administrado pela via subcutânea causa aumento discreto na  $\text{PaCO}_2$  e uma diminuição do pH (Thurmon et al., 1996).

### **3. Objetivos**

O estudo objetivou avaliar os efeitos hemodinâmicos, respiratórios e sedativos da administração intravenosa contínua de dexmedetomidina isolada e em associação à infusão intravenosa contínua de butorfanol.

#### ***Específicos***

- Verificar se o uso do butorfanol, administrado concomitantemente à dexmedetomidina, reduz a intensidade e a duração dos efeitos hemodinâmicos e respiratórios causados pelo uso deste agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico;

- Verificar se o uso do butorfanol, administrado concomitantemente à menor taxa de infusão de dexmedetomidina, mantém o nível de sedação e sua duração quando comparados à dexmedetomidina em sua maior dose de infusão.

## **4. Material e Método**

O estudo foi aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), Campus de Botucatu (protocolo nº 128/2008-CEEA).

### ***Animais***

Foram utilizados seis equinos adultos, com peso de  $432 \pm 25$  kg (média  $\pm$  desvio-padrão) e de raças variadas (um cavalo da raça Crioulo, duas éguas Mangalarga, uma égua Quarto de Milha, e uma égua e um cavalo Árabe). Os animais inclusos no estudo apresentaram sorologia negativa para anemia infecciosa equina e foram considerados hígidos após exame clínico; hemograma; perfil bioquímico renal e hepático; e exame parasitológico dentro dos valores normais. Os equinos foram mantidos em piquetes coletivos, alimentados diariamente com feno de “coast-cross”, ração comercial<sup>1</sup> e água *ad libitum*. Os animais foram acompanhados durante dois meses antes do início da experimentação. Este acompanhamento consistiu na avaliação do comportamento e condicionamento dos mesmos ao tronco de contenção com o objetivo de diminuir o estresse durante a preparação dos animais. Cada equino era conduzido ao tronco de contenção pelo menos uma vez por semana no mesmo horário da realização do procedimento experimental. A frequência de condicionamento era ajustada de acordo com as respostas comportamentais dos mesmos.

### ***Preparação dos animais***

Constatados a hígidez e o condicionamento comportamental dos equinos, os mesmos foram pesados e submetidos a jejum alimentar de 12 horas, mas sem privação de água. Cada animal foi sedado em duas ocasiões diferentes em delineamento prospectivo, com no mínimo sete dias de intervalo entre os dois

---

<sup>1</sup>Ração comercial para equinos Extreme Mix – Agrocere Nutrição Animal, Patos de Minas, MG, Brasil.

tratamentos. Os procedimentos experimentais foram realizados em ambiente tranquilo e os animais somente tiveram contato com as pessoas envolvidas no estudo.

Para o início da administração dos fármacos intravenosos foram realizadas tricotomia e antisepsia bilateral da região cervical, além da infiltração de lidocaína sem vasoconstritor a 2%<sup>2</sup> nos locais de introdução dos cateteres. Um cateter calibre 14<sup>3</sup> foi implantado na veia jugular esquerda, conectado a uma torneira de três vias por onde foram administrados dexmedetomidina<sup>4</sup> e butorfanol<sup>5</sup> em forma de bolus e infusões contínuas. Os bolus foram aplicados manualmente e as infusões foram realizadas através de duas bombas de infusão de fluidos<sup>6</sup>, cuja acurácia foi certificada com o emprego de uma proveta graduada.

Dois cateteres introdutores 8,5F<sup>7</sup> foram implantados na veia jugular direita, segundo a Técnica de Seldinger (figura 1), respeitando-se uma distância de 10 cm entre eles. Através do cateter introdutor caudal foi introduzido um cateter de termodiluição Swan-Ganz 7,5F<sup>8</sup>, previamente heparinizado e conectado a um transdutor de pressão<sup>9</sup>. A extremidade desse cateter foi posicionada no interior da artéria pulmonar para a mensuração do débito cardíaco (DC) e da pressão média da artéria pulmonar (PAP). No cateter introdutor rostral foi introduzida uma cânula de polietileno nº 240, previamente heparinizada e conectada a um segundo transdutor de pressão<sup>9</sup>. A extremidade dessa cânula foi posicionada no átrio direito para injeção da solução resfriada de glicose a 5% e mensuração da pressão venosa central (PVC). O correto posicionamento foi confirmado pela observação das ondas de pressão características no monitor multiparamétrico<sup>10</sup> (Bonagura e Muir, 1991).

---

<sup>2</sup> Xylestesin 2% - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos, Itapira, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Cateter intravenoso Angiocath - Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Dexdomitor - Pfizer Animal Health, Inglaterra.

<sup>5</sup> Torbugesic - Fort Dodge Saúde Animal Ltda., Campinas, SP, Brasil.

<sup>6</sup> Bomba de infusão de seringa ST 680 - Samtronic, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>7</sup> Kit introdutor Percutâneo (Intro-Flex) nº 8,5F – Edwards Critical Care Division, E.U.A.

<sup>8</sup> Cateter de termodiluição Swan-Ganz nº 7,5F – Edwards Lifesciences Comércio de Produtos Médico-Cirúrgicos Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

<sup>9</sup> TruWave™ Disposable Pressure Transducer – Edwards Lifesciences Comércio de Produtos Médico-Cirúrgicos Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

<sup>10</sup> AS/3 Anaesthesia Monitor, Datex Engstrom, Helsinki, Finlândia.



**Figura 1** - Técnica de Seldinger utilizada para cateterização da veia jugular direita. (A): canulação da veia jugular com agulha calibre 14; (B): inserção do fio guia; (C): incisão da pele e tecido subcutâneo; (D): inserção do dilatador vascular e cateter introdutor nº 8,5F através do fio guia; (E): retirada do dilatador vascular e fio-guia; (F): fixação do cateter introdutor à pele por sutura simples separada.

O DC foi mensurado através da técnica de termodiluição (Muir et al., 1976). Foram utilizados 37 mL de solução de glicose a 5% resfriada (temperatura entre 0 a 4°C), injetados durante aproximadamente, cinco segundos através da cânula de polietileno para obtenção da curva de termodiluição. A mudança de temperatura no sangue induzida pela solução de glicose resfriada é detectada pelo termistor na extremidade do cateter de Swan-Ganz, posicionado na artéria pulmonar. Em função da área sob a curva de termodiluição (mudança de temperatura do sangue versus tempo), o DC é então calculado pelo monitor multiparamétrico<sup>10</sup> através da fórmula de Stewart-Hamilton (Ganz & Swan, 1972). Em cada momento de avaliação foram realizadas cinco aferições de DC. Aferições adicionais foram realizadas quando variações nos valores individuais de DC eram superiores a 10%. Em cada momento de registro, o valor final de DC foi obtido a partir da média aritmética de cinco aferições.

A cateterização percutânea da artéria facial transversa direita foi realizada com um cateter calibre 18<sup>11</sup>, após tricotomia, antissepsia e anestesia local (lidocaína sem vasoconstritor a 2%<sup>2</sup>) da região. Este foi conectado a um transdutor de pressão<sup>9</sup> para mensuração contínua das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD). O transdutor de pressão foi nivelado na altura da articulação úmero-rádio-ulnar, o qual foi ajustado periodicamente com a pressão atmosférica, obtendo-se o valor zero de referência (0 mmHg).

A via arterial foi utilizada para a colheita de amostras de sangue arterial para determinação de hemoglobina (Hb) e das variáveis hemogasométricas (pHa, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e SaO<sub>2</sub>)<sup>12</sup>. Estes últimos foram corrigidos pela temperatura corpórea (T) aferida através do termistor na extremidade do cateter de termodiluição no momento da colheita. As amostras de sangue arterial foram colhidas de forma anaeróbica, acondicionadas sob refrigeração e analisadas até uma hora após a colheita.

A frequência (FC) e ritmo cardíacos foram registrados a partir da fixação de eletrodos adesivos<sup>13</sup> para obtenção do traçado eletrocardiográfico (ECG), configurado conforme a derivação base-ápice. A frequência respiratória (*f*) foi obtida através da observação visual dos movimentos torácicos durante um minuto.

<sup>11</sup> Cateter Intravenoso BD Insyte - Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>12</sup> pH/Blood Gas Analyzer Model 348 - Chiron Diagnostics, Halstead, England.

<sup>13</sup> Eletrodo cardiológico para monitorização - 3M do Brasil, Sumaré, SP, Brasil.

### ***Tratamentos experimentais***

Os animais foram submetidos, de forma aleatória, a dois tratamentos intravenosos (IV): DEX e DEX+BUT. Os tratamentos foram administrados após 30 minutos do término do período de preparação dos animais e registro dos dados basais. No tratamento DEX, a dexmedetomidina<sup>4</sup> foi administrada em bolus de 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>, seguido por infusão contínua de 5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>. No tratamento DEX+BUT, a dexmedetomidina, administrada em bolus de 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>, seguido por infusão contínua de 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, foi associada ao butorfanol<sup>5</sup>, administrado simultaneamente em bolus de 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>, seguido por infusão contínua de 0,024 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>.

Em ambos os tratamentos, a dexmedetomidina (500 mcg.mL<sup>-1</sup>) foi diluída em solução de NaCl a 0,9% para a concentração de 100 mcg.mL<sup>-1</sup>. O butorfanol (10 mg.mL<sup>-1</sup>), empregado no tratamento DEX+BUT, foi diluído para a concentração de 2 mg.mL<sup>-1</sup>. Cada fármaco foi infundido em sua respectiva bomba de infusão através de uma seringa de 60 mL. No tratamento DEX, administrou-se solução fisiológica NaCl a 0,9% no volume correspondente (bolus e infusão) ao volume da solução de butorfanol empregado no tratamento DEX+BUT. Os bolus foram administrados durante 10 segundos e seguidos por 20 mL de solução heparinizada. As infusões de dexmedetomidina e solução de NaCl a 0,9% ou de dexmedetomidina e butorfanol foram mantidas por 90 minutos.

### ***Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos e hemogasométricos***

Os parâmetros hemodinâmicos (DC, FC, PAS, PAM, PAD, PVC e PAP) e hemogasométricos (pHa, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e SaO<sub>2</sub>) e os valores de frequência respiratória (*f*) e de temperatura corpórea (*T*) foram registrados após 5, 15, 30, 60 e 90 minutos do início das infusões. Aos 90 minutos, as infusões foram interrompidas e os registros descritos anteriormente foram repetidos após 15, 30 e 60 minutos.

Em cada momento, as variáveis FC, PAS, PAM, PAD, PVC, PAP, *f* e *T* foram registradas antes e após as mensurações do DC e suas médias aritméticas foram empregadas na análise estatística. A ocorrência de arritmias cardíacas foi avaliada por meio do registro do ECG, o qual foi impresso um minuto após a administração dos fármacos, e em todos os momentos experimentais antes das mensurações do DC. Para o cálculo da percentagem de bloqueios átrio-ventriculares

de segundo grau (BAV2º) obteve-se a frequência de ondas P isoladas (não seguidas por complexos QRS) sobre o total de ondas P observadas no traçado eletrocardiográfico registrado durante um minuto.

A partir dos valores hemodinâmicos, hemogasométricos e de hemoglobina foram calculados os seguintes parâmetros de acordo com as fórmulas:

- Índice cardíaco (IC):

$$IC = DC \times 1000 \times \text{peso}^{-1} \text{ (mL.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}\text{)}$$

- Índice sistólico (IS):

$$IS = IC \times FC^{-1} \text{ (mL.kg}^{-1}\text{)}$$

- Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS):

$$IRVS = (PAM - PVC) \times 79,9 \times IC^{-1} \text{ (dinas.sec.cm}^{-5}.\text{kg}^{-1}\text{)}$$

- Conteúdo arterial de oxigênio (CaO<sub>2</sub>):

$$CaO_2 = (1,39 \times Hb \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,0031) \text{ (mL.dL}^{-1}\text{)}$$

- Índice de transporte de oxigênio (IDO<sub>2</sub>):

$$IDO_2 = IC \times CaO_2 \text{ (dL.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}\text{)}$$

### ***Avaliação dos efeitos sedativos***

Os efeitos sedativos foram avaliados de acordo com o método descrito por Bryant et al. (1991) incluindo as seguintes variáveis: altura da cabeça, grau de ataxia e repostas aos estímulos tátil e auditivo.

A altura de cabeça (ALTC) foi mensurada por uma escala métrica, graduada em intervalos de 5 cm, fixada à frente do tronco de contenção física. Os animais foram alocados no interior deste, 30 minutos antes do início da preparação, onde permaneceram isolados, sem serem submetidos a qualquer estímulo. A ALTC foi considerada como a distância entre o lábio inferior e o solo e foi determinada por um avaliador (não-conhecedor do tratamento instituído) posicionado lateralmente, a uma distância de cinco metros do animal. Esta mensuração foi realizada antes (basal), durante (5, 15, 30, 60 e 90 minutos) e após as infusões (15, 30 e 60 minutos). Os valores absolutos registrados nestes momentos foram convertidos em percentuais relativos ao valor basal individual (considerado como 100%).

O grau de ataxia e as repostas aos estímulos tátil e auditivo foram analisados por dois avaliadores independentes e não-conhecedores dos tratamentos instituídos a partir de imagens registradas em vídeo. A ataxia foi determinada por

uma escala de escores variando entre 0 e 3, representados na tabela 1. O registro de imagem para avaliação do grau de ataxia foi realizado em todos os momentos experimentais. Os estímulos tátil e auditivo foram aplicados aos animais nos momentos 30, 60 e 90 minutos após o início das infusões e 30 e 60 minutos após o término das mesmas, sempre imediatamente após o registro dos parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e determinação da ALTC. O estímulo tátil foi realizado pelo toque com o dedo indicador, no pavilhão auricular direito e esquerdo simultaneamente. O estímulo auditivo consistiu no bater de palmas único realizado por um dos pesquisadores posicionado atrás do animal, a um metro de distância. As respostas a estes dois estímulos foram classificadas em escores variando entre 0 e 3, representados na tabela 2.

Os efeitos adversos foram observados durante e após o término das infusões contínuas.

**Tabela 1** - Características para determinação do grau de ataxia em equinos (modificado de Bryant et al., 1991)

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

**Tabela 2** - Respostas para avaliação dos estímulos tátil e auditivo em equinos (modificado de Bryant et al., 1991)

Grau	Características
0	Ausência de resposta.
1	Resposta lenta e discreta.
2	Resposta moderada.
3	Resposta rápida e de maior intensidade.

### ***Análise Estatística***

As variáveis hemodinâmicas, hemogasométricas, de T, *f* e ALTC são apresentadas como médias e desvios-padrões. As variáveis: grau de ataxia e respostas aos estímulos tátil e auditivo são apresentadas como soma dos escores.

Para a análise dos resultados obtidos utilizou-se o software SAS<sup>14</sup> para o sistema operacional Microsoft Windows.

Os valores mensurados, calculados e/ou avaliados durante e após a infusão dos fármacos, foram comparados entre os tratamentos. Dentro de cada tratamento, as diferenças nas variáveis ao longo do período de avaliação foram comparadas com relação aos valores basais.

Para análise dos parâmetros hemodinâmicos, hemogasométricos, valores de *f* e T utilizou-se a Análise de Variância (ANOVA) para amostras repetidas, seguida pelo teste de Tukey-Kramer. Para a análise dos percentuais de redução da ALTC utilizou-se o Teste T pareado. As avaliações dos graus de ataxia e respostas aos estímulos tátil e auditivo foram comparadas entre os resultados dos dois observadores. Calculou-se o coeficiente kappa para verificar a concordância entre eles (alta concordância = kappa > 0,8). Após a análise de concordância, as avaliações de um dos avaliadores foram selecionadas aleatoriamente e submetidas ao teste de Friedman com comparações múltiplas de Dunn.

Para todas estas variáveis as diferenças foram consideradas significativas quando o  $p < 0,05$ .

---

<sup>14</sup> SAS Institute Inc, versão 9.1.3, Cary, NC, USA.

## **5. Resultados**

Os equinos se apresentaram tranquilos e condicionados no momento de suas preparações, não sendo necessária a intervenção de outro método de contenção física além do tronco de contenção.

O tempo de infusão dos fármacos não diferiu entre os tratamentos ( $95,7\pm 0,8$  e  $95,7\pm 4,3$  minutos para os tratamentos DEX e DEX+BUT, respectivamente).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos nos valores hemodinâmicos, hemogasométricos, na frequência respiratória, temperatura corpórea e sedação em nenhum momento de avaliação, incluindo os valores basais.

Em ambos os tratamentos, quando comparados aos seus respectivos valores basais, observaram-se reduções significativas do índice cardíaco (IC) e da frequência cardíaca (FC) e aumento significativo do índice de resistência vascular sistêmica (IRVS). O efeito máximo dos tratamentos sobre essas variáveis foi observado aos 5 minutos de infusão dos fármacos.

Os valores de IC se mantiveram reduzidos durante 30 minutos de infusão, apresentando percentagem de redução de 37% para o tratamento DEX e 41% para o tratamento DEX+BUT aos 5 minutos após início das infusões (Tabela 3 e Figura 2).

O índice sistólico (IS) manteve-se constante durante e após a infusão dos fármacos (Tabela 3 e Figura 2).

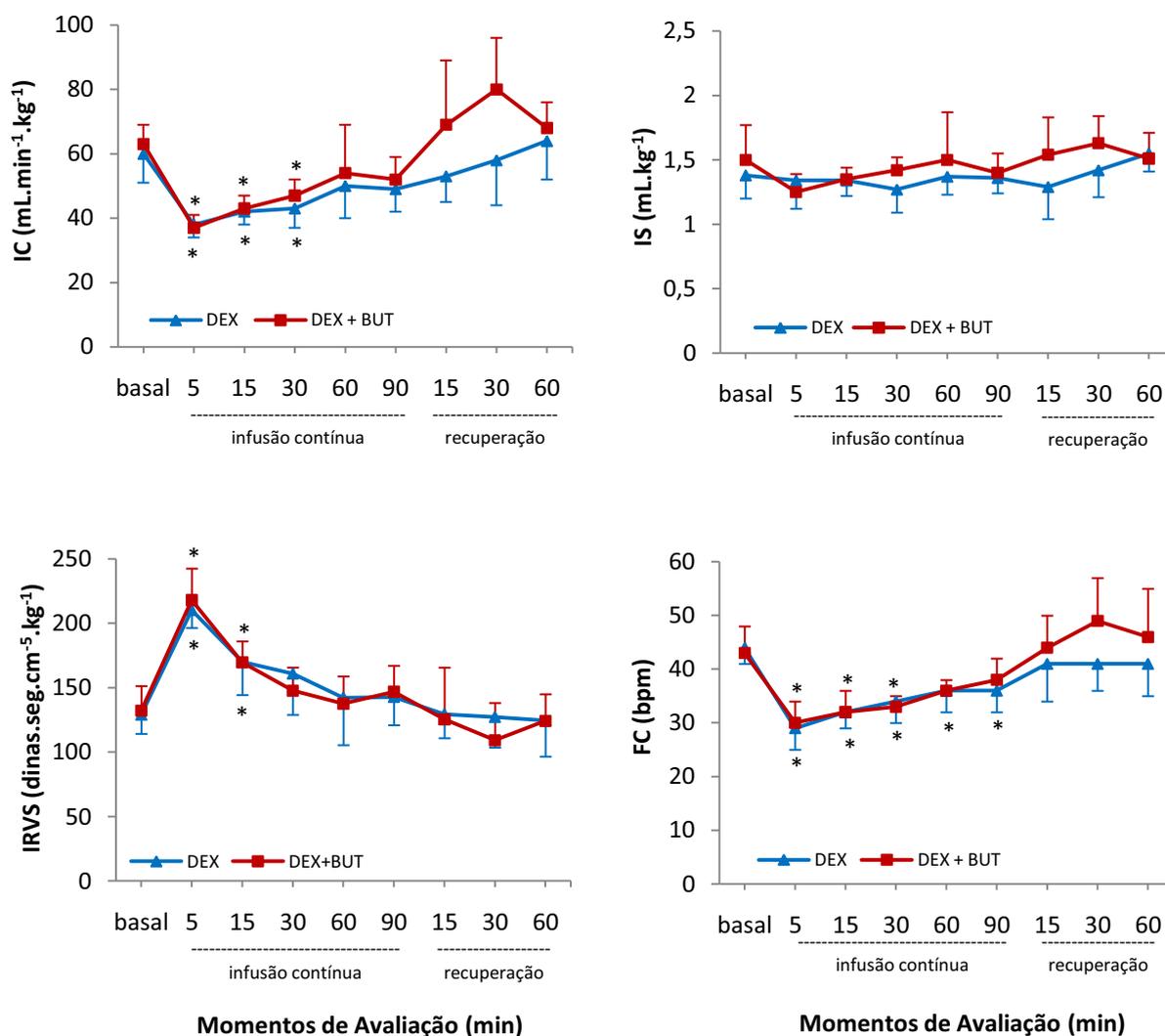
O IRVS aumentou significativamente nos primeiros 15 minutos de infusão quando comparado aos valores basais. O aumento de 61%, após 5 minutos de infusão, foi observado em ambos os tratamentos (Tabela 3 e Figura 2).

A redução significativa da FC foi observada durante 90 e 30 minutos de infusão de DEX e DEX+BUT, respectivamente. A percentagem de redução máxima variou entre 30 e 34% em relação aos valores basais, porém somente três animais do tratamento DEX e um do tratamento DEX+BUT apresentaram bradicardia ( $FC < 30\text{bpm}$  - Teixeira Neto, 1999). Esta perdurou por no máximo 60 e 30 minutos

**Tabela 3** - Valores médios±desvios-padrão do índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e frequência cardíaca (FC) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina (bolus 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) no tratamento DEX e de dexmedetomidina (bolus 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) e butorfanol (bolus 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 0,024 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)											
	basal	Infusão contínua						Recuperação				
		5	15	30	60	90	15	30	60			
<b>IC (mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>)</b>												
DEX	60±9	38±4*	42±4*	43±6*	50±10	49±7	53±8	58±14	64±12			
DEX + BUT	63±6	37±4*	43±4*	47±5*	54±15	52±7	69±20	80±16	68±8			
<b>IS (mL.kg<sup>-1</sup>)</b>												
DEX	1,38±0,18	1,34±0,22	1,34±0,12	1,27±0,18	1,37±0,14	1,36±0,12	1,29±0,25	1,42±0,21	1,55±0,14			
DEX + BUT	1,50±0,27	1,25±0,14	1,35±0,09	1,42±0,10	1,50±0,37	1,40±0,15	1,54±0,29	1,63±0,21	1,51±0,20			
<b>IRVS (dinas.sec.cm<sup>-5</sup>.kg<sup>-1</sup>)</b>												
DEX	129,0±14,7	210,3±13,8*	170,0±25,6*	160,9±31,9	142,3±36,8	142,8±21,8	129,4±18,5	127,2±23,6	124,6±28,0			
DEX + BUT	132,1±19,3	218,0±24,6*	169,7±16,4*	147,7±18,1	137,6±21,3	146,8±20,3	125,4±40,3	109,2±29,0	124,2±20,8			
<b>FC (bpm)</b>												
DEX	44±3	29±4*	32±3*	34±4*	36±4*	36±4*	41±7	41±5	41±6			
DEX + BUT	43±5	30±4*	32±4*	33±2*	36±2	38±4	44±6	49±8	46±9			

\*Diferença significativa em relação ao valor basal. Não há diferença significativa entre os tratamentos (Teste de Tukey-Krumer p < 0,05).



**Figura 2** - Valores médios±desvios-padrão do índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e frequência cardíaca (FC) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina (bolus 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) no tratamento DEX e de dexmedetomidina (bolus 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) e butorfanol (bolus 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 0,024 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) no tratamento DEX+ BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes.\*Diferença significativa em relação ao valor basal. Não há diferença significativa entre os tratamentos (Teste de Tukey-Kramer, p < 0,05).

infusão nos tratamentos DEX e DEX+ BUT, respectivamente (Tabela 3 e Figura 2).

Todos os animais do tratamento DEX e cinco do tratamento DEX+ BUT apresentaram bloqueios átrio-ventriculares de segundo grau (BAV2°). Embora a bradicardia tenha sido acompanhada de BAV2°, alguns animais com frequência

cardíaca dentro dos limites fisiológicos também apresentaram esta alteração. A incidência de BAV2º observada durante um minuto de registro eletrocardiográfico variou com os tratamentos e no decorrer do período de avaliação. Após um minuto do início das infusões contínuas, obteve-se 30 e 22% de BAV2º (frequência de ondas P isoladas sobre o total de ondas P registradas) nos tratamentos DEX e DEX+BUT, respectivamente. No tratamento DEX os bloqueios persistiram até os 60 minutos de infusão e a frequência de BAV2º foi de 12, 4, 3 e 1% nos momentos 5, 15, 30 e 60 minutos de infusão, respectivamente. No tratamento DEX+BUT os bloqueios cessaram aos 15 minutos de infusão e a frequência de BAV2º foi de 15 e 2% nos momentos 5 e 15 minutos de infusão, respectivamente. Nenhuma outra alteração no ritmo cardíaco foi verificada nos traçados eletrocardiográficos.

Em ambos os tratamentos, a pressão arterial sistólica (PAS) reduziu significativamente nos momentos 15 e 30 minutos de infusão em comparação aos valores basais. Sua percentagem máxima de redução (12%) foi observada aos 15 minutos de infusão. A pressão arterial média (PAM) manteve-se constante com exceção dos 15% de redução de seu valor basal aos 30 minutos de infusão do tratamento DEX+BUT. A pressão arterial diastólica (PAD) manteve-se constante durante e após a infusão dos fármacos (Tabela 4 e Figura 3).

A pressão venosa central (PVC) manteve-se constante em todos os momentos avaliados em relação aos valores basais (Tabela 4 e Figura 4).

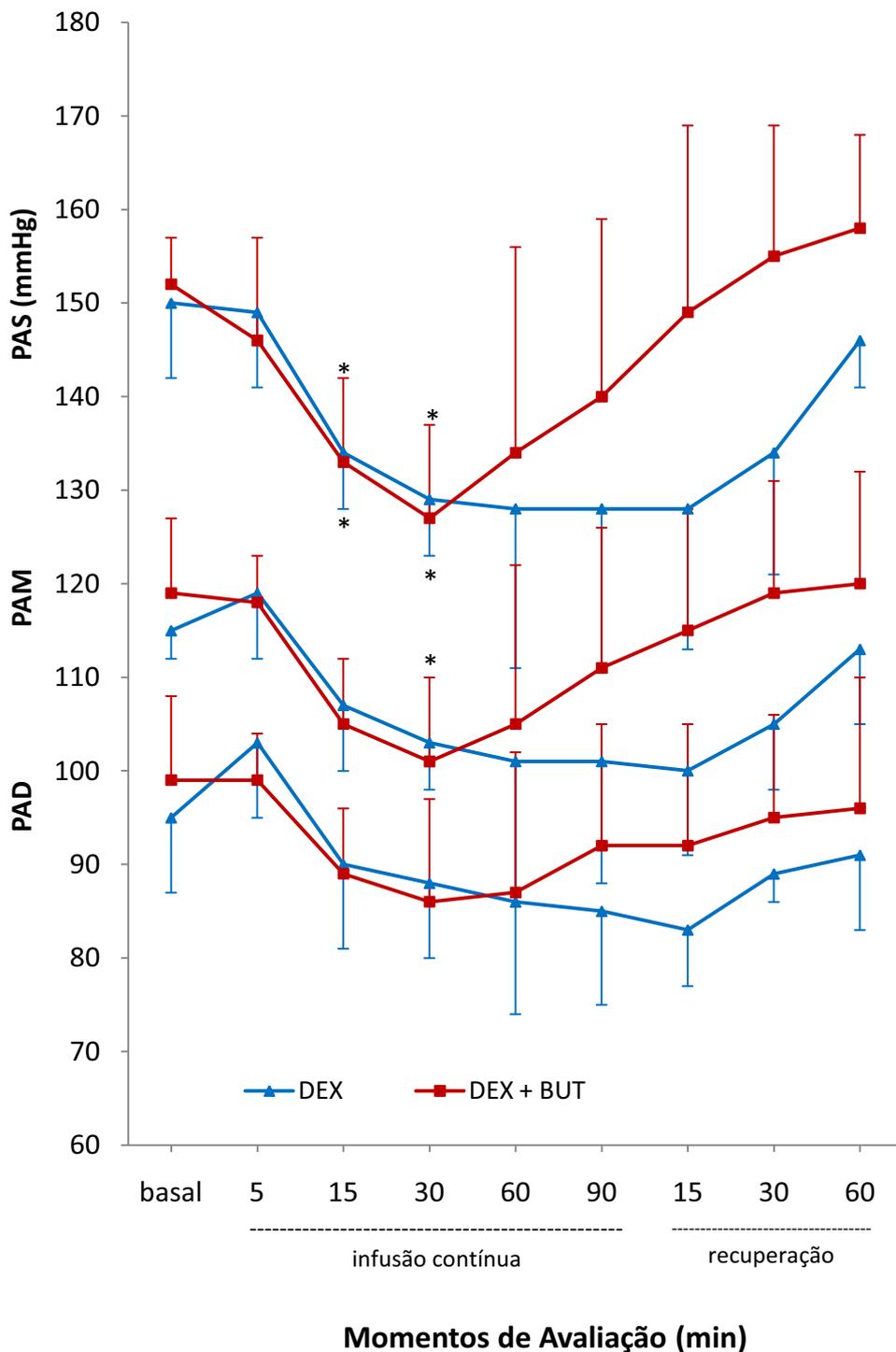
Durante a infusão dos fármacos, a pressão média da artéria pulmonar (PAP) reduziu significativamente aos 60 e 90 minutos com o tratamento DEX, e aos 15 e 30 minutos no tratamento DEX+BUT, quando comparada aos valores basais respectivos (Tabela 4 e Figura 4).

Os valores de hemoglobina (Hb) reduziram significativamente aos 5 e 15 minutos nos tratamentos DEX e DEX+BUT, respectivamente, em relação aos valores basais. Esta redução persistiu até 30 minutos da recuperação no tratamento DEX e a interrupção das infusões no tratamento DEX+BUT (Tabela 5 e Figura 5). O conteúdo arterial de oxigênio (CaO<sub>2</sub>) apresentou alterações semelhantes à Hb no tratamento DEX, contudo, no tratamento DEX+BUT, sua redução iniciou-se anteriormente à redução da Hb, aos 5 minutos após o início das infusões (Tabela 5 e Figura 5).

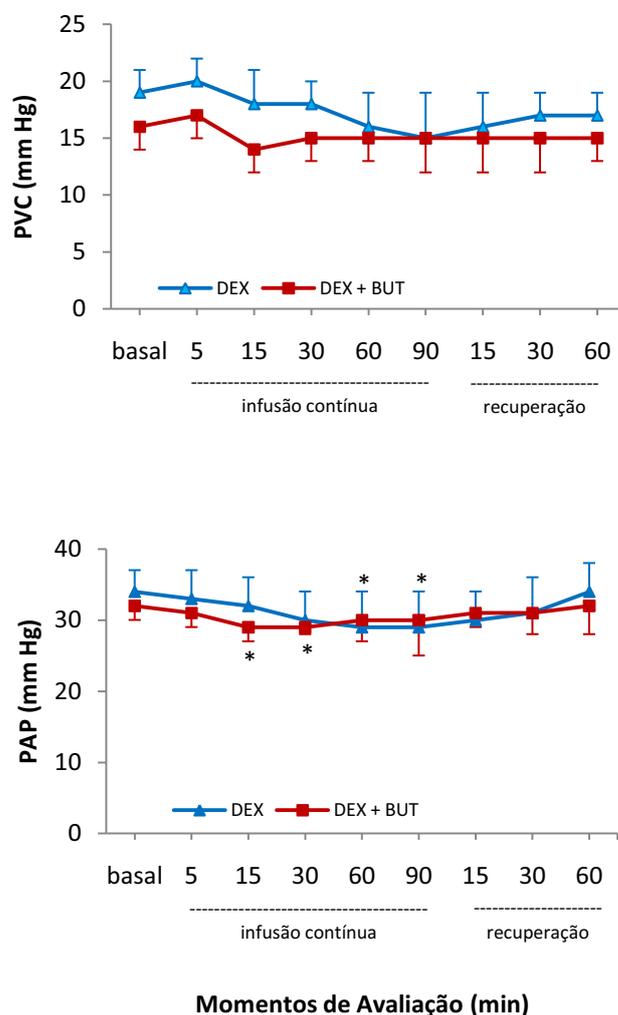
**Tabela 4** - Valores médios±desvios-padrão das pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD), pressão venosa central (PVC) e pressão média da artéria pulmonar (PAP) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina (bolus 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) no tratamento DEX e de dexmedetomidina (bolus 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) e butorfanol (bolus 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 0,024 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

		Momentos de Avaliação (min)									
		Infusão contínua					Recuperação				
		basal	5	15	30	60	90	15	30	60	
PAS (mmHg)	DEX	150±8	149±8	134±6*	129±6*	128±17	128±17	128±15	134±13	146±5	
	DEX + BUT	152±5	146±11	133±9*	127±10*	134±22	140±19	149±20	155±14	158±10	
PAM (mmHg)	DEX	115±3	119±7	107±7	103±5	101±14	101±13	100±9	105±7	113±8	
	DEX + BUT	119±8	118±5	106±7	101±9*	105±17	111±15	115±13	119±12	120±12	
PAD (mmHg)	DEX	95±8	103±8	90±9	88±8	86±12	85±10	83±6	89±3	91±8	
	DEX + BUT	99±9	99±5	89±7	86±11	87±15	92±13	92±13	95±11	96±14	
PVC (mmHg)	DEX	19±2	20±2	18±3	18±2	16±3	15±4	16±3	17±2	17±2	
	DEX + BUT	16±2	17±2	14±2	15±2	15±2	15±3	15±3	15±3	15±2	
PAP (mmHg)	DEX	34±3	33±4	32±4	30±4	29±5*	29±5*	30±4	31±5	34±4	
	DEX + BUT	32±2	31±2	29±2*	29±1*	30±3	30±5	31±2	31±3	32±4	

\*Diferença significativa em relação ao valor basal. Não há diferença significativa entre os tratamentos (Teste de Tukey-Kramer p < 0,05)



**Figura 3** - Valores médios±desvios-padrão das pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina (bolus  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) no tratamento DEX e de dexmedetomidina (bolus  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) e butorfanol (bolus  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $0,024 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes. \*Diferença significativa em relação ao valor basal. Não há diferença significativa entre os tratamentos (Teste de Tukey-Kramer  $p < 0,05$ ).



**Figura 4** - Valores médios±desvios-padrão da pressão venosa central (PVC) e pressão média da artéria pulmonar (PAP) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina (bolus  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) no tratamento DEX e de dexmedetomidina (bolus  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) e butorfanol (bolus  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $0,024 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes. \*Diferença significativa em relação ao valor basal. Não há diferença significativa entre os tratamentos (Teste de Tukey-Kramer  $p < 0,05$ ).

O índice de transporte de oxigênio ( $\text{IDO}_2$ ) apresentou alterações semelhantes ao IC. Os valores de  $\text{IDO}_2$  se mantiveram reduzidos durante 30 minutos de infusão, apresentando percentagem de redução de 48% para ambos os tratamentos (Tabela 5 e Figura 5).

A saturação de oxigênio na hemoglobina do sangue arterial ( $\text{SaO}_2$ ) manteve-se constante durante e após a infusão dos fármacos exceto aos 5 minutos

de infusão de DEX, com redução da mesma em comparação ao valor basal (Tabela 5). Neste momento de avaliação observaram-se valores reduzidos de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ( $\text{PaO}_2$ ), acompanhados de diminuição da  $\text{SaO}_2$ , caracterizando hipoxemia em um dos animais do experimento ( $\text{PaO}_2 < 80$  mmHg - Teixeira Neto, 1999; e  $\text{SaO}_2 < 95\%$  - Taylor & Clarke, 2009c). Durante a infusão de DEX, este animal apresentou  $\text{PaO}_2$  de 71,6, 77,1 e 69,4 mmHg nos momentos 5 e 15 minutos de infusão e 15 minutos de recuperação, respectivamente. Nestes mesmos momentos observaram-se valores de  $\text{SaO}_2$  de 93, 94,6 e 94,1%, respectivamente. Aos 15 minutos de infusão de DEX+BUT a redução de  $\text{PaO}_2$  (74,9 mmHg) foi acompanhada pela redução de  $\text{SaO}_2$  (94,9%) neste mesmo animal.

A frequência respiratória ( $f$ ) reduziu significativamente em relação aos valores basais aos 5 minutos de infusão dos fármacos. Esta redução persistiu até o momento 30 minutos de recuperação no tratamento DEX e 90 minutos de infusão para DEX+BUT (Tabela 6).

Embora um dos animais tenha apresentado valores de  $\text{PaO}_2$  baixos durante a infusão dos fármacos, a média dos valores dessa variável manteve-se constante, em ambos os tratamentos, em relação aos valores basais (Tabela 6).

Não foram observadas diferenças significativas nos valores da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ( $\text{PaCO}_2$ ) (Tabela 6).

Os valores de potencial hidrogeniônico no sangue arterial ( $\text{pHa}$ ) aumentaram significativamente aos 60 minutos de infusão e em todos os momentos após interrupção da infusão DEX+BUT em comparação ao valor médio basal deste tratamento (Tabela 6).

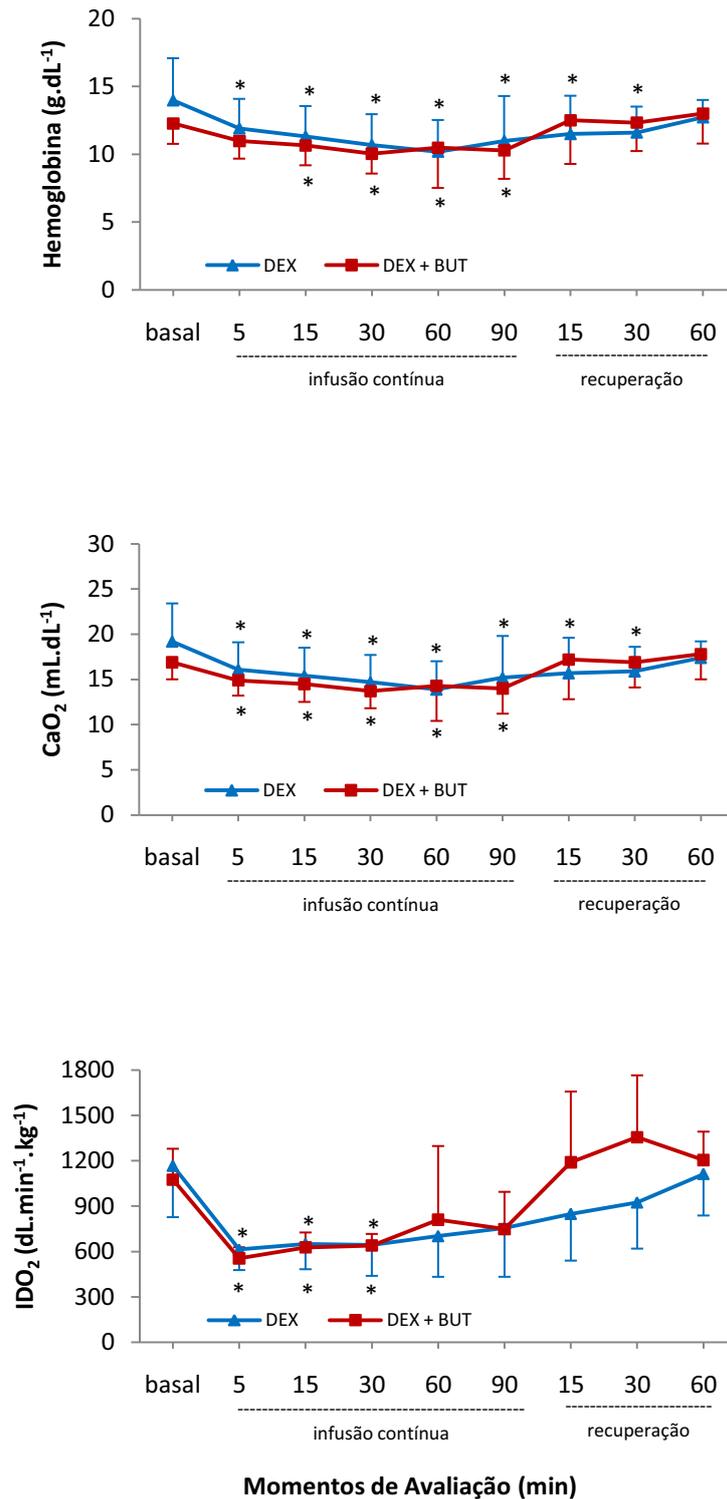
O íon bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) apresentou aumento significativo aos 90 minutos de infusão de DEX em relação ao valor basal (Tabela 6).

A temperatura do sangue na artéria pulmonar ( $T$ ) reduziu significativamente, em comparação aos valores basais, entre 60 minutos de infusão e 30 minutos de recuperação no tratamento DEX, e 15 minutos de infusão a 15 minutos de recuperação no tratamento DEX+BUT (Tabela 6).

**Tabela 5** - Valores médios±desvios-padrão da hemoglobina (Hb), conteúdo arterial de oxigênio (CaO<sub>2</sub>), índice de transporte de oxigênio (IDO<sub>2</sub>) e saturação de oxigênio na hemoglobina do sangue arterial (SaO<sub>2</sub>) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina (bolus 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) no tratamento DEX e de dexmedetomidina (bolus 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) e butorfanol (bolus 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 0,024 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)												
	basal	Infusão contínua					Recuperação						
		5	15	30	60	90	15	30	60				
<b>Hb (g.dL<sup>-1</sup>)</b>													
DEX	13,97±3,13	11,90±2,20*	11,31±2,26*	10,68±2,29*	10,19±2,35*	10,98±3,33*	11,49±2,84*	11,60±1,93*	12,72±1,30				
DEX + BUT	12,27±1,49	10,97±1,28	10,64±1,44*	10,04±1,45*	10,48±2,95*	10,28±2,08*	12,50±3,20	12,33±2,08	13,00±2,20				
DEX	19,2±4,2	16,1±3,0*	15,4±3,1*	14,7±3,0*	13,9±3,1*	15,2±4,6*	15,7±3,9*	15,9±2,7*	17,4±1,8				
DEX + BUT	16,9±1,9	14,9±1,7*	14,5±2,0*	13,7±1,9*	14,3±3,9*	14,0±2,8*	17,2±4,4	16,9±2,8	17,8±2,8				
<b>CaO<sub>2</sub> (mL.dL<sup>-1</sup>)</b>													
DEX	1166,4±339,1	613,1±135,6*	650,7±167,6*	643,0±203,8*	701,9±269,0	756,3±323,2	849,1±309,2	924,3±305,0	1112,9±274,7				
DEX + BUT	1075,4±204,2	555,1±73,3*	627,6±98,4*	640,2±76,2*	810,0±487,5	748,5±246,1	1190,0±467,4	1355,7±408,9	1205,0±187,6				
<b>IDO<sub>2</sub> (dL. min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>)</b>													
DEX	97,3±0,4	95,5±1,6*	96,3±1,0	97,0±0,9	96,5±0,4	97,3±0,7	96,7±1,3	96,8±0,9	97,0±0,8				
DEX + BUT	97,2±0,6	96,2±0,5	96,4±1,1	96,5±0,7	96,7±0,8	96,5±0,6	97,3±0,6	96,9±0,4	96,8±0,9				
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>													

\*Diferença significativa em relação ao valor basal. Não há diferença significativa entre os tratamentos (Teste de Tukey-Krumer p < 0,05).



**Figura 5** - Valores médios±desvios-padrão da hemoglobina (Hb), conteúdo arterial de oxigênio (CaO<sub>2</sub>) e índice de transporte de oxigênio (IDO<sub>2</sub>) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina (bolus 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) no tratamento DEX e de dexmedetomidina (bolus 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) e butorfanol (bolus 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 0,024 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) no tratamento DEX+ BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes. \*Diferença significativa em relação ao valor basal. Não há diferença significativa entre os tratamentos (Teste de Tukey-Kramer p < 0,05).

**Tabela 6** - Valores médios±desvios-padrão da frequência respiratória ( $f$ ), pressões parciais de oxigênio ( $P_{aO_2}$ ) e dióxido de carbono ( $P_{aCO_2}$ ) no sangue arterial, pH arterial, íon bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) e temperatura (T) do sangue na artéria pulmonar observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina (bolus  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) no tratamento DEX e de dexmedetomidina (bolus  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) e butorfanol (bolus  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $0,024 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)											
	basal	Infusão contínua					Recuperação					
		5	15	30	60	90	15	30	60			
<b><math>f</math> (mpm)</b>												
DEX	16±3	10±2*	8±1*	9±3*	10±4*	10±2*	10±2*	14±4				
DEX + BUT	16±1	10±2*	9±2*	9±2*	10±4*	13±3	12±2	14±1				
DEX	94,9±6,2	81,5±11,2	84,3±6,2	85,2±2,6	94,8±10,1	87,6±11,1	87,5±7,7	89,8±7,1				
DEX + BUT	94,4±7,5	83,8±3,9	85,0±10,6	85,3±8,2	83,3±4,2	91,1±8,7	86,1±4,0	88,5±9,0				
DEX	41,3±2,9	44,2±4,5	43,2±3,5	41,6±4,1	46,0±3,5	44,4±2,0	44,2±2,7	44,1±2,0				
DEX + BUT	42,7±3,1	44,0±3,3	42,0±3,9	42,7±2,9	45,5±2,4	41,8±2,7	42,2±2,1	41,9±2,4				
DEX	7,46±0,01	7,44±0,03	7,45±0,03	7,45±0,02	7,46±0,02	7,46±0,01	7,45±0,02	7,46±0,01				
DEX + BUT	7,44±0,01	7,43±0,01	7,45±0,02	7,47±0,01*	7,45±0,02	7,48±0,03*	7,48±0,02*	7,47±0,01*				
DEX	28,4±1,5	28,3±1,7	28,8±2	29,9±1,7	30,8±1,7*	30,4±1,4	29,4±0,9	30±1,3				
DEX + BUT	28,1±1,8	28,1±1,6	28,4±1,6	29,7±2,1	30±2,3	30,5±1,8	30,6±2,5	29,5±2				
DEX	37,8±0,2	37,8±0,3	37,6±0,3	37,3±0,3*	37,2±0,4*	37,2±0,5*	37,3±0,5*	37,4±0,5				
DEX + BUT	37,8±0,2	37,7±0,1	37,3±0,1*	37,1±0,2*	37,1±0,3*	37,3±0,3*	37,4±0,3	37,6±0,4				

\*Diferença significativa em relação ao valor basal. Não há diferença significativa entre os tratamentos (Teste de Tukey-Kramer  $p < 0,05$ ).

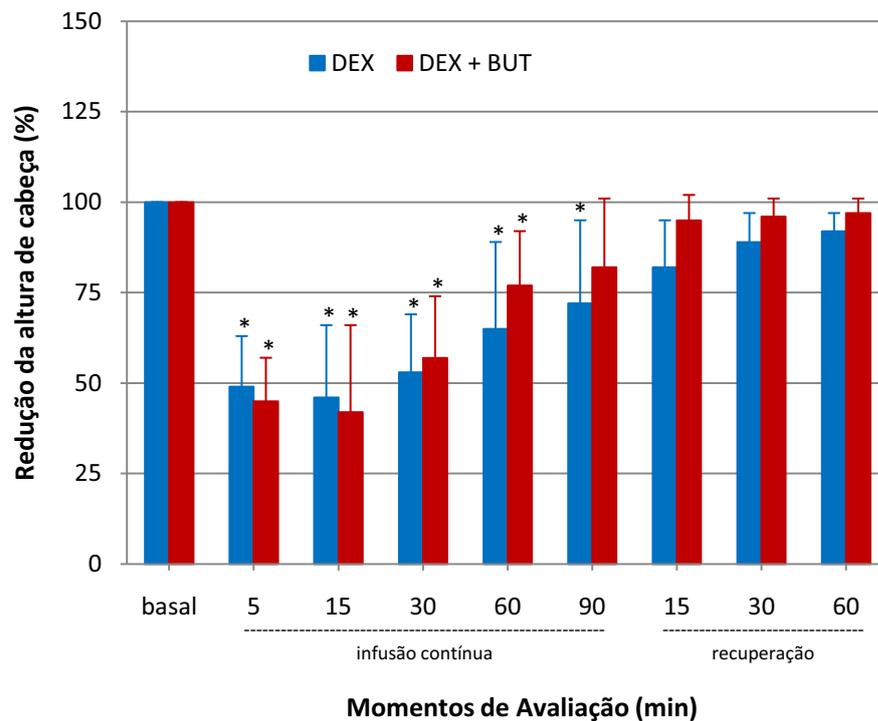
Imediatamente após a administração dos bolus e início das infusões contínuas os animais apresentaram redução máxima na altura de cabeça, ptoses labial e palpebral, além de ataxia. Nos tratamentos DEX e DEX+BUT houve uma redução de 51 e 55% da altura de cabeça (ALTC), respectivamente, após 5 minutos de infusão dos fármacos, quando comparada aos valores basais (100%). A redução significativa da ALTC persistiu por 90 e 60 minutos de infusão durante os tratamentos DEX e DEX+BUT, respectivamente (Figura 6).

O grau máximo de ataxia foi verificado aos 5 minutos de infusão dos fármacos, persistindo por mais 10 minutos, em ambos os tratamentos, em relação aos escores basais. Verificou-se decréscimo do grau de ataxia no decorrer do período de avaliação, retornando a escores semelhantes aos basais após o término das infusões (Figura 7).

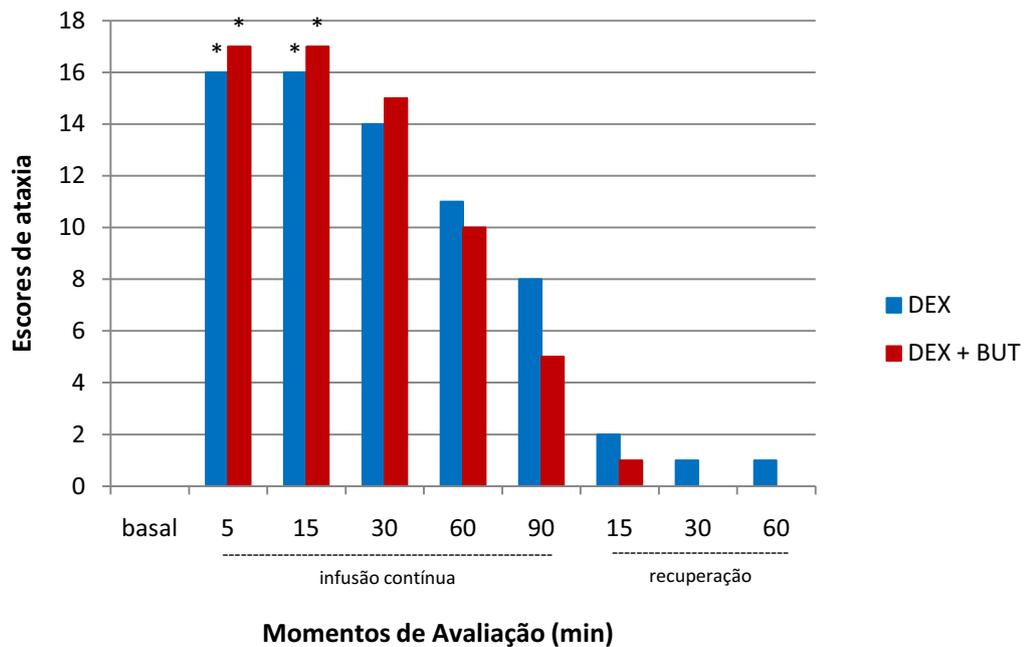
Observaram-se menores respostas aos estímulos tátil e auditivo aos 30 minutos de infusão dos fármacos. Aos 60 minutos de infusão de DEX, ainda foram observadas respostas auditivas significativamente inferiores a aquelas avaliadas no momento basal (Figura 8).

Efeitos adversos foram observados durante e/ou após a infusão dos fármacos. Estes incluíram: corrimento nasal, ruído respiratório, defecação, micção, protrusão peniana, sudorese, tremores e agitação. Um equino em cada tratamento apresentou corrimento nasal. Ruído respiratório foi verificado em três animais, dois durante a infusão e após a interrupção de DEX, e um aos 30 minutos de infusão de DEX+BUT. Defecação foi verificada em dois animais do tratamento DEX. Micção foi observada em 100% dos animais tratados com DEX e 50% tratados com DEX+BUT. Os animais urinaram de uma a três vezes durante a avaliação dos parâmetros. Em ambos os tratamentos, os animais urinaram a partir dos 30 minutos de infusão, observando-se micção até os 60 e 30 minutos de recuperação para os tratamentos DEX e DEX+BUT, respectivamente. Nos dois cavalos, observou-se protrusão peniana aos 5 minutos de infusão dos fármacos, persistindo até os 15 e 30 minutos de recuperação para os tratamentos DEX e DEX+BUT, respectivamente. Cinco animais do tratamento DEX e quatro do tratamento DEX+BUT apresentaram sudorese durante e após a infusão dos fármacos. Observaram-se tremores em dois e três equinos após a interrupção do(s) fármaco(s) nos tratamentos DEX e

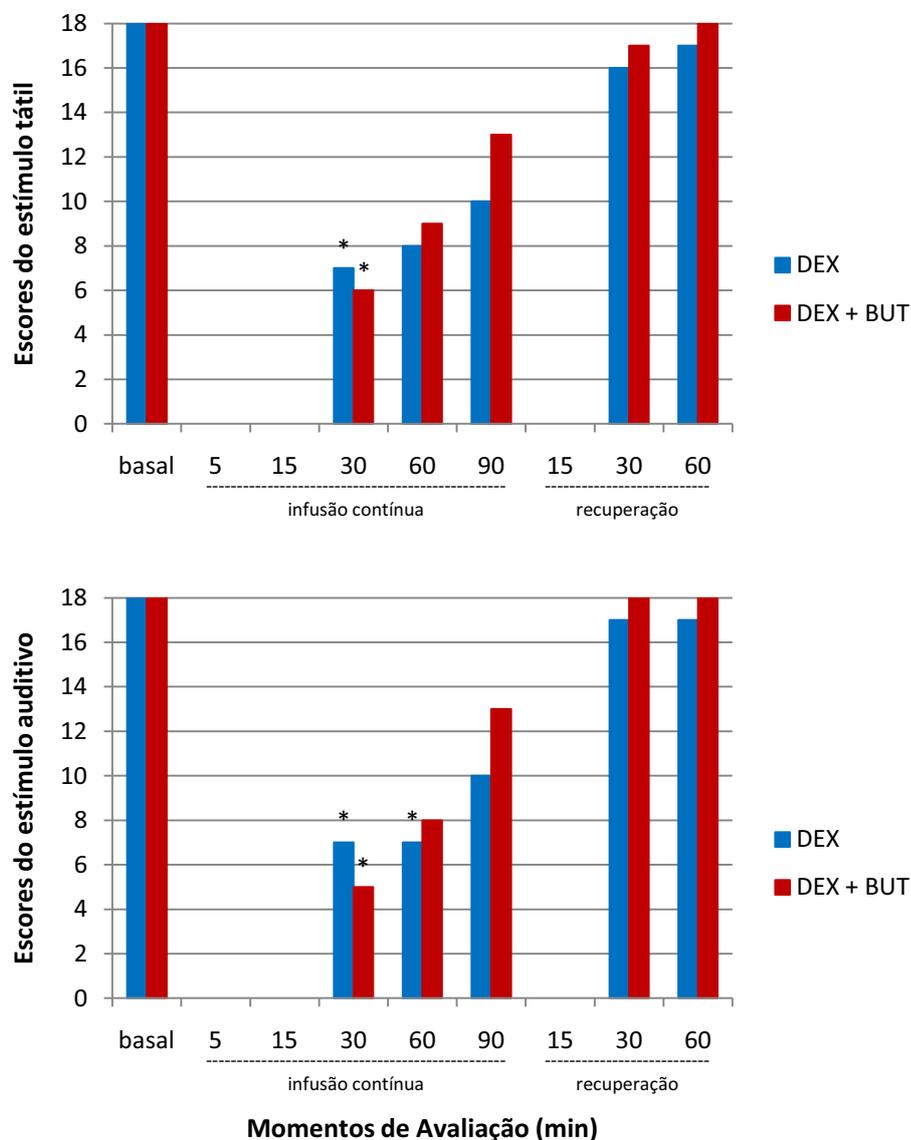
DEX+BUT, respectivamente. Um animal no tratamento DEX e três no tratamento DEX+BUT apresentaram-se agitados durante a fase de recuperação dos fármacos.



**Figura 6** - Valores médios±desvios-padrão da percentagem de redução da altura de cabeça (ALTC) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina (bolus 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) no tratamento DEX e de dexmedetomidina (bolus 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) e butorfanol (bolus 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 0,024 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes. \*Diferença significativa em relação ao valor basal. Não há diferença significativa entre os tratamentos (Teste T pareado p < 0,05).



**Figura 7** - Soma dos escores de grau de ataxia avaliados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina (bolus  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) no tratamento DEX e de dexmedetomidina (bolus  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) e butorfanol (bolus  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $0,024 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes. Os escores dos graus de ataxia estão representados na tabela 1. \*Diferença significativa em relação ao valor basal. Não há diferença significativa entre os tratamentos (Teste de Friedman com comparações múltiplas de Dunn  $p < 0,05$ ).



**Figura 8** - Soma dos escores dos estímulos tátil e auditivo avaliados durante os momentos 30, 60 e 90 minutos da infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina (bolus  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) no tratamento DEX e de dexmedetomidina (bolus  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) e butorfanol (bolus  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; taxa de infusão  $0,024 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) no tratamento DEX+BUT e durante os momentos 30 e 60 minutos após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes. Os escores das respostas aos estímulos tátil e auditivo estão representados na tabela 2. \*Diferença significativa em relação ao valor basal. Não há diferença significativa entre os tratamentos (Teste de Friedman com comparações múltiplas de Dunn  $p < 0,05$ ).

## **6. Discussão**

Os efeitos hemodinâmicos e respiratórios causados pela infusão intravenosa contínua de DEX, associada ou não ao BUT, apresentaram efeitos semelhantes aos bolus em dose única (Yamashita et al., 2000) e às infusões contínuas de outros agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos associados ou não a opioides (Aguiar et al., 2009). Entretanto, os protocolos experimentais apresentaram variáveis hemodinâmicas de intensidade e duração menores quando comparados à infusão contínua de detomidina ( $20 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) associada ao butorfanol ( $0,013 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) (Aguiar et al., 2009). A intensidade e duração dos efeitos cardiorrespiratórios dependem do agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico que está sendo utilizado, da dose e via de administração (Clarke & Taylor, 1986). O conhecimento desses efeitos é particularmente importante na espécie equina, pois efeitos depressores contribuem para a deteriorização de animais comprometidos em sua função cardiorrespiratória (Bettschart-Wolfensberger et al., 2005).

Com o emprego desta técnica anestésica, observaram-se alterações hemodinâmicas caracterizadas por cronotropismo negativo, o qual é definido por redução da FC e conseqüentemente do IC. A percentagem de redução de IC de 37 e 41% para os tratamentos DEX e DEX+BUT, respectivamente, foi inferior à aquela apresentada pela infusão intravenosa contínua de detomidina (51%) e a associação desta com o BUT (52%) em equinos conscientes (Aguiar et al., 2009). Observou-se decréscimo no IC nos primeiros 30 minutos de infusão dos fármacos. Esta redução persistiu por maior tempo em comparação aos 10 minutos de duração após a administração do bolus único de  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$  IV de DEX em pôneis (Bettschart-Wolfensberger et al., 2005). Para comparação com outros agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, a medetomidina em doses bolus variando entre 3 e  $7,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$  IV reduziu o IC por 30 a 80 minutos;  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  IV de xilazina causou o mesmo efeito durante 40 minutos, da mesma maneira que 10 a  $40 \text{ mcg.kg}^{-1}$  IV de detomidina por 80 a 120 minutos ou mais (Yamashita et al., 2000). A contratilidade miocárdica, a pré e pós-cargas, assim como a FC são as variáveis determinantes do IC (Guyton & Hall, 2006). A determinação da contratilidade miocárdica durante a infusão dos fármacos não foi realizada. A pré-carga, representada pelo IS, não influenciou a

redução do IC, pois seus valores não apresentaram alteração durante o período de avaliação. O aumento do IRVS apresentado nos primeiros 15 minutos de infusão em ambos os tratamentos representa um aumento da pós-carga, causado pela vasoconstrição ocasionada com a administração de agentes  $\alpha_2$ -agonistas (Ruffolo, 1985). O acréscimo nos valores de IRVS durante 15 minutos em ambos os tratamentos e o decréscimo nos valores de FC durante 90 e 30 minutos de infusão de DEX e DEX+BUT, respectivamente, determinaram a redução do IC nos primeiros 30 minutos de infusão de DEX, associada ou não ao BUT.

A administração de xilazina, detomidina, medetomidina ou romifidina em equinos, mesmo em pequenas doses, causa uma bradicardia significativa nessa espécie (Clarke & Taylor, 1986; Bryant et al., 1991; Clark et al., 1991; Bettschart-Wolfensberger et al., 1999a). Observou-se redução significativa nos valores médios de FC após o início das infusões intravenosas contínuas de DEX e DEX+BUT, porém, não foi considerada como bradicardia (FC < 30bpm - Teixeira Neto, 1999). Um dos mecanismos responsáveis pela redução da FC decorrente da administração intravenosa da DEX é a ativação do barorreflexo em resposta ao aumento da PAM (Ketch et al., 2002). Entretanto, o declínio da FC não foi acompanhado por esta alteração. O aumento da atividade do sistema nervoso parassimpático por estimulação do núcleo do trato solitário (Mroczek et al., 1973), a inibição da liberação de catecolaminas nas terminações nervosas (Scheinin et al., 1987; Bloor et al., 1992) e a diminuição central da atividade do sistema nervoso simpático (Svensson et al., 1975) possivelmente estão relacionados à redução da FC observada durante a infusão de DEX e DEX+BUT. A principal vantagem do butorfanol é a produção de sedação e analgesia sem interferir, significativamente, na função cardiorrespiratória em equinos quando aplicado em bolus único (Robertson et al., 1981) ou em forma de infusão intravenosa contínua (Sellon et al., 2004). A adição de BUT (0,05 mg.kg<sup>-1</sup> IV) em equinos sedados com romifidina (40 ou 80 mcg.kg<sup>-1</sup> IV) não causou alterações significativas no sistema cardiovascular quando comparada à ação isolada da romifidina (Clarke et al., 1991). As alterações cardiorrespiratórias observadas e suas persistências ao longo do período de avaliação podem ser decorrentes da ação da DEX. Entretanto, como não foi realizada, no presente estudo, a avaliação da DEX nas doses semelhantes ao

tratamento DEX+BUT sem a associação do BUT, não é possível confirmar essa hipótese.

Além dos fatores descritos anteriormente, a ativação de receptores imidazolinicos no SNC contribuem para a redução da FC observada após administração de agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos (Alves et al., 2000). A ligação da DEX a receptores imidazolinicos promove hipotensão arterial de origem central e ação anti-arritmogênica (Khan et al., 1999). A ação sobre o ritmo cardíaco é observada quando se compara a frequência de BAV2º apresentados neste experimento com os apresentados após administração de outros agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos (England et al., 1992). Segundo Hayashi et al. (1991), a alta seletividade da DEX entre receptores  $\alpha_1:\alpha_2$  reduz as alterações indesejáveis no ritmo cardíaco. As alterações átrio-ventriculares ocorrem em menor grau após administração de DEX, em comparação a outros agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos (Gertler et al., 2001). A administração de BUT não influencia a incidência de arritmias cardíacas. Segundo Clarke & Paton (1988), a adição de BUT (0,05 mg.kg<sup>-1</sup> IV) não alterou as arritmias cardíacas apresentadas após bolus de detomidina (10 mcg.kg<sup>-1</sup> IV) na sedação de equinos. A percentagem de BAV2º observada em um minuto de registro eletrocardiográfico variou com os tratamentos e no decorrer do período de avaliação. Os animais que receberam maior taxa de infusão de DEX apresentaram maior frequência de BAV2º, corroborando com a maior incidência desta arritmia cardíaca após infusão da maior concentração de DEX em cães (Uilenreef et al., 2008). Bettschart-Wolfensberger et al. (1999b) observaram arritmias cardíacas em pôneis imediatamente após a administração de um bolus de medetomidina (7 mcg.kg<sup>-1</sup> IV), porém com retorno do ritmo normal após sete minutos da aplicação. A persistência de arritmias cardíacas, mais especificadamente BAV2º, mesmo de forma decrescente, por longo período de avaliação (60 minutos) no tratamento DEX e 15 minutos no tratamento DEX+BUT, possivelmente, decorreu em função da maior concentração plasmática da DEX durante infusão contínua em comparação ao bolus único. Entretanto, essa hipótese não pode ser comprovada sem a mensuração da concentração plasmática dos fármacos durante o período de avaliação.

As alterações da pressão arterial pelos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, hipertensão, seguida de hipotensão, dependem do equilíbrio entre os efeitos pré e pós-sinápticos (Ebert et al., 2000). Os efeitos pós-sinápticos (elevação da RVS e

PA) estão, possivelmente, relacionados a picos plasmáticos destes agentes. Isto é verificado com o aumento do IRVS logo após o bolus e durante os primeiros 15 minutos de infusão contínua de DEX, e esta em associação com o BUT. A PAM, produto da RVS (representada pelo IRVS) e pelo DC (representado pelo IC) ( $PAM = RVS \times DC$ ) (Scher & Feigl, 1989), apresentou redução significativa aos 30 minutos de infusão de DEX+BUT. Esta redução deveu-se, possivelmente, à redução do IC, em comparação ao aumento do IRVS ocorridas neste mesmo momento de avaliação. A PAS, determinada pelo volume sistólico, velocidade de ejeção de sangue pelo VE (indicador indireto da força de contração do VE), resistência arterial sistêmica, distensão das paredes da aorta e demais artérias, viscosidade sanguínea e pré-carga no VE (Bridges, 1999; O'Rourke, 1990), apresentou redução de seus valores aos 15 e 30 minutos de infusão dos fármacos em ambos os tratamentos. A PAM é representada pela fórmula:  $PAM = PAD + (PAS - PAD)/3$ . Isto se deve ao fato da diástole representar dois terços do ciclo cardíaco em comparação à sístole (um terço) (McGhee & Bridges, 2002). Embora se observasse redução da PAM em um dos momentos de avaliação, nenhum animal apresentou hipotensão (definida como  $PAM < 70$  mmHg - Lindsay et al., 1989). A estabilidade na PAM verificada por longo período após a administração de DEX é descrita em cães (Kuusela et al., 2001) e humanos (Talke et al., 2000). Os valores da PAP apresentaram alterações significativas, em dois momentos em ambos os tratamentos, porém os valores diferiram de forma discreta, não sendo influenciados pelo aumento do IRVS apresentado após o início das infusões dos fármacos.

O  $IDO_2$  representa a quantidade de oxigênio que deixa o coração a cada minuto, tornando-se disponível aos tecidos (Carmona & Slullitel, 2001). A diminuição nos valores de  $IDO_2$  (48% para ambos os tratamentos) foi causada pelas reduções do IC (37 e 41% para os tratamentos DEX e DEX+BUT, respectivamente) e  $CaO_2$  após início das infusões dos fármacos. A diminuição nos valores de  $CaO_2$  foi devida à redução da Hb no sangue arterial, pois os valores de  $SaO_2$  e  $PaO_2$  mantiveram-se constantes durante o período de avaliação em relação aos valores basais. A redução do IC e conseqüentemente do  $IDO_2$  pode reduzir a perfusão tecidual, comprometendo a oxigenação celular. A monitoração de parâmetros hemodinâmicos como a PAM e FC, além do lactato sanguíneo, é importante para detecção de hipoperfusão e comprometimento na distribuição de oxigênio (Meregalli et al., 2004).

Embora tenha sido observado redução significativa dos valores de  $\text{IDO}_2$  durante 30 minutos de infusão, esta não foi acompanhada de hipóxia (caracterizada por redução de  $\text{PaO}_2$ ) e déficit de perfusão (caracterizado por aumento do  $\text{pHa}$  e  $\text{HCO}_3^-$ ), os quais podem resultar em isquemia e morte celular. Observaram-se diferenças significativas nos valores de  $\text{HCO}_3^-$  e  $\text{pHa}$ , porém estas alterações foram consideradas sem importância clínica. Valores constantes de  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{pHa}$  e  $\text{HCO}_3^-$  são apresentados em um estudo prévio após administração de DEX em pôneis (Bettschart-Wolfensberger et al., 2005). Embora um dos seis animais tenha apresentado hipoxemia, influenciando a redução significativa no valor médio de  $\text{SaO}_2$  aos 5 minutos de infusão de DEX, os valores desta variável se mantiveram acima de 95% nos outros momentos e se apresentaram dentro dos limites fisiológicos durante e após a infusão dos fármacos, indicando que os equinos não apresentaram estado hipoxêmico.

A DEX possui a capacidade de reduzir as respostas de vasoconstrição e tremores à redução da temperatura corporal, podendo ocorrer hipotermia em ambiente com baixas temperaturas (Talke et al., 1997). As reduções de  $T$  foram consideradas discretas durante a infusão dos fármacos, não sendo registrados valores médios abaixo de  $36^\circ\text{C}$ .

Os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos causam depressão respiratória em equinos (Yamashita et al., 2000) devido à depressão do centro respiratório (Clarke et al., 1991). Segundo Robertson et al. (1981), o BUT (0,1, 0,2 e 0,4  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  IV) não altera a  $f$  e a concentração dos gases sanguíneos na espécie equina. Este opioide (0,05  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  IV) não alterou a  $\text{PaO}_2$  e  $\text{PaCO}_2$  após bolus de detomidina (10  $\text{mcg}\cdot\text{kg}^{-1}$  IV) em equinos (Clarke & Paton, 1988). A redução mais prolongada da  $f$  no tratamento DEX em comparação ao DEX+BUT está intimamente ligada à DEX. Embora se observe redução significativa da  $f$  durante as infusões de DEX e DEX+BUT, esta não foi acompanhada de hipoventilação, com valores de  $\text{PaCO}_2$  se mantendo dentro dos limites fisiológicos no período de avaliação. Isto corrobora com estudos preliminares realizados com xilazina (Kerr et al., 1972) e detomidina (20  $\text{mcg}\cdot\text{kg}^{-1}$  IV) (Wagner et al., 1991), nos quais a  $\text{PaCO}_2$  se manteve dentro dos limites fisiológicos.

As alterações nos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios não diferiram entre a maior (5  $\text{mcg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) e a menor (3,5  $\text{mcg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) taxa de infusão de DEX. Diferentemente dos cães, os efeitos cardiorrespiratórios na espécie equina

não foram dose-dependentes. Enquanto em cães conscientes o emprego de doses cumulativas de 1,25, 2,5 e 5 mcg.kg<sup>-1</sup> IV de DEX aumentou a RVS em 82, 162 e 253%, respectivamente (Schmeling et al., 1991), Bryant et al. (1991) verificaram mesmo grau de bradicardia em equinos sedados com xilazina (1 mg.kg<sup>-1</sup> IV) e duas doses diferentes de medetomidina (5 mcg.kg<sup>-1</sup> e 10 mcg.kg<sup>-1</sup> IV). Estudos no homem sugerem que a bradicardia decorrente da administração de DEX é dependente dos níveis plasmáticos desse fármaco (Dyck et al., 1993). A maior taxa de infusão de DEX (5 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) foi suficiente para manter a redução na FC, o que não ocorreu com a administração da menor taxa de DEX associada ao BUT. Uma hipótese para a instabilidade de parâmetros hemodinâmicos, além de respiratórios e sedativos, durante a infusão dos fármacos, é a baixa taxa de infusão de DEX em ambos os tratamentos.

Bettschart-Wolfensberger et al. (2005), em um estudo de farmacocinética em pôneis, demonstraram o declínio rápido na concentração plasmática de DEX após administração na dose bolus de 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup> IV, chegando aos limites mínimos de quantificação (0,05 ng.mL<sup>-1</sup>) a partir de 60 a 90 minutos da aplicação. Esta redução provavelmente é causada pela rápida distribuição deste fármaco no organismo dos equinos. Nessa espécie, a medetomidina é o agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico com menor meia-vida e mais rápida taxa de depuração em comparação aos outros fármacos de sua classe (Bettschart-Wolfensberger et al., 1999b). Os efeitos verificados nos primeiros 30 minutos de infusão podem ser devidos à dose bolus de 3,5 mcg.kg<sup>-1</sup> IV administrada em ambos os tratamentos, período esse semelhante ao da meia-vida de eliminação da DEX em pôneis, que é de 20 minutos (Bettschart-Wolfensberger et al., 2005). Uma abordagem farmacocinética, baseada no conhecimento da concentração do fármaco que produz determinado efeito e de como esta se modifica ao longo do tempo, permite o cálculo da dose mais adequada a ser administrada para a manutenção de uma concentração desejada. As variáveis farmacocinéticas necessárias para se definir a taxa de infusão mais adequada a ser administrada são a concentração-alvo ( $C_T$ ) e a depuração (*clearance*) central ( $Cl_E$ ). Assim, a dose de infusão ( $D_I$ ) pode ser calculada pela equação  $D_I = C_T \times Cl_E$ . A infusão substitui a quantidade de fármaco depurada do organismo pela eliminação central (Pypendop, 2006). Não há informações farmacocinéticas de DEX suficientes para o cálculo mais preciso da dose de infusão intravenosa contínua na espécie equina.

A diluição de DEX ( $500 \text{ mcg.mL}^{-1}$ ) em solução de NaCl a 0,9% para a concentração de  $100 \text{ mcg.mL}^{-1}$  foi baseada na diluição de medetomidina infundida continuamente em pôneis (Bettschart-Wolfensberger et al., 1999b). Esta diluição está na proporção de 1 (fármaco): 5 (NaCl 0,9%). A partir dessa relação, preconizou-se a diluição de BUT ( $10 \text{ mg.mL}^{-1}$ ) para concentração final de  $2 \text{ mg.mL}^{-1}$ . A dose bolus de DEX, para ambos os tratamentos, foi baseada no princípio de que a DEX seria duas vezes mais potente que a mistura racêmica medetomidina (Virtanen, 1989). Kastner et al. (2001) observaram que a dose de  $10 \text{ mcg.kg}^{-1}$  medetomidina foi equipotente a  $5 \text{ mcg.kg}^{-1}$  de DEX, administradas pela via intravenosa em ovelhas, obtendo-se resultados semelhantes na função cardiorrespiratória e no requerimento de isoflurano para a manutenção da anestesia. Não há estudos em equinos que comprovem a relação de 2:1 para as doses de medetomidina e DEX. Contudo, Bettschart-Wolfensberger et al. (2005), sugerem, em um estudo preliminar, que a dose sedativa de  $7 \text{ mcg.kg}^{-1}$  de medetomidina equivale a  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$  de DEX na espécie equina. As taxas de infusão de DEX foram ajustadas de acordo com as alterações cardiorrespiratórias e graus de sedação observados em cinco estudos-piloto. Verificou-se que a taxa de infusão de  $1,75 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  de DEX equivalente à  $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  de medetomidina, recomendada por Doherty & Valverde (2006) e Bettschart-Wolfensberger et al. (1999b) para sedação de duas horas, não foi suficiente para a manutenção da sedação. A metade desta dose de DEX ( $0,9 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) associada ao BUT ( $0,024 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ), administrados no primeiro animal do estudo piloto, não foi suficiente para atenuar os efeitos adversos (agitação e aumentos da FC e PAM) (Apêndice XXVI) causados pela infusão intravenosa contínua de BUT. As taxas de infusão de DEX foram definidas a partir dos efeitos sedativos (redução de 50% na ALTC) e redução dos efeitos adversos e cardiorrespiratórios observados em estudos-piloto subsequentes.

A dose bolus (Clarke et al., 1991) e a taxa de infusão contínua (Sellon et al., 2004) de BUT foram baseadas em estudos preliminares. A administração isolada deste fármaco aumenta a atividade motora e altera o DC, PAM, FC e gases sanguíneos em equinos conscientes (Robertson et al., 1991), sendo necessária a associação do BUT com outros fármacos sedativos, como os agentes agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Os efeitos sedativos e cardiorrespiratórios dependem do agente sedativo associado e a dose de BUT utilizada. A associação de BUT ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) com xilazina ( $1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) possibilitou a realização de procedimentos cirúrgicos de

aproximadamente 30 minutos de duração em equinos na posição quadrupedal (Robertson & Muir, 1983). Doses altas de BUT, quando não associadas a outro agente sedativo, podem ocasionar disforia em equinos (Robertson et al., 1981; Tranquilli et al., 1983).

A extensa redução na atividade cerebral do *Locus ceruleus* (Correa-Sales et al., 1992) é compatível com a sedação, notada clinicamente pela hipolocomoção e o relaxamento muscular, o qual induz uma distância menor do lábio inferior do equino ao chão (Stenberg et al., 1986). Neste estudo, o percentual de redução da ALTC e sua duração foram os principais critérios para julgamento de sedação nos equinos. Além disso, uma análise dos graus de ataxia e das respostas aos estímulos tátil e auditivo acrescentou características na avaliação da sedação. Esses critérios são aceitos para avaliação do grau de sedação de agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos nessa espécie (Bryant et al., 1991). A semelhança nos efeitos sedativos apresentados com a infusão de DEX e DEX+BUT sugere que o BUT possa ter potencializado a sedação causada pela DEX administrada na menor taxa de infusão ( $3,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) no tratamento DEX+BUT. Os efeitos sedativos deste opioide são bem descritos na espécie equina (Kalpravidh et al., 1984b; Clarke & Paton, 1988; Clarke et al., 1991). A administração de BUT ( $0,025$  e  $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$  IV) associado à detomidina e romifidina induziram sedação intensa e analgesia em modelo para avaliação de dor somática (Clarke & Paton 1988). Em um estudo experimental realizado em muare, a adição de  $0,025 \text{ mg.kg}^{-1}$  IV de BUT à dose de  $10 \text{ mcg.kg}^{-1}$  IV de detomidina prolongou a sedação em aproximadamente 47 minutos (Joubert et al., 1999).

Considera-se sedação na espécie equina quando a redução da ALTC atinge 50% da altura basal (100%) (Bettschart-Wolfensberger et al., 1999a). Após 5 minutos do início das infusões dos fármacos, a ALTC reduziu em 51 e 55% para os tratamentos DEX e DEX+BUT respectivamente, mantendo-se abaixo de 50% durante 15 minutos de infusão. Após esse período, a ALTC manteve-se significativamente reduzida por 90 e 60 minutos de infusão para os tratamentos DEX e DEX+BUT, respectivamente, porém sem serem consideradas reduções que caracterizassem sedação. Ebert et al. (2000) descreveram grau de sedação progressivamente mais intenso em voluntários que receberam doses cada vez mais elevadas de DEX, de modo que a concentração plasmática de  $13 \text{ ng.mL}^{-1}$  impediu que esses indivíduos respondessem a estímulos vigorosos. Ao contrário dos humanos, a ação sedativa dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, especialmente a DEX, na

espécie equina, não é dose-dependente. O aumento de sua concentração plasmática não aumenta o nível de sedação e sim sua duração. (Bettschart-Wolfensberger et al., 1999b) Embora os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, principalmente a DEX, apresentem maior seletividade aos receptores  $\alpha_2$ , sua habilidade em ativar receptores  $\alpha_1$  é dose-dependente (Virtanen et al., 1988). A ativação de  $\alpha_1$  justifica o efeito sedativo limitado com o emprego de doses elevadas de fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos (Doze et al., 1989). Bettschart-Wolfensberger et al. (1999b) verificaram que pôneis apresentaram sedação (redução ALTC > 50%) após a administração de medetomidina nas doses 5 e 11 mcg.kg<sup>-1</sup> IV durante 30 e 132,5 minutos, respectivamente. O aumento na duração de ação após incremento da dose utilizada foi verificado observando-se os 30 minutos adicionais de redução significativa na ALTC dos equinos tratados com DEX em comparação aos tratados com DEX+BUT.

As associações de fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicas com opioides têm mostrado bom sinergismo em equinos, reduzindo a resposta a estímulos e produzindo leve ataxia (Clarke et al. 1991; Browning & Collins, 1994). Esta tem sido considerada o maior problema no uso de agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos com opioides nesta espécie (Taylor et al., 1988). A instabilidade postural e ataxia são efeitos indesejáveis durante a realização de laparoscopias e laparotomias em equinos mantidos na posição quadrupedal (Hainisch, 2001). Os graus de ataxia apresentaram-se superiores em relação à avaliação basal, em ambos os tratamentos, após 5 e 15 minutos do início das infusões. Porém, os escores e a duração do efeito foram inferiores aos apresentados pela infusão intravenosa contínua de detomidina, associada ou não ao BUT, em doses de sedação equivalentes ao presente estudo (Aguilar et al., 2009). Os graus de ataxia mais intensos, verificados aos 15 minutos de infusão dos fármacos, acompanharam a redução de 50% na ALTC neste mesmo período de avaliação, caracterizando sedação nos equinos. A sedação apresentada por um curto período de avaliação deve-se, possivelmente, a baixa concentração plasmática da DEX. Esta hipótese, porém, como dito anteriormente, não pode ser confirmada sem a mensuração de sua concentração plasmática durante o período de avaliação.

Para a análise das respostas aos estímulos tátil e auditivo, consideraram-se as respostas basais como rápidas e de maior intensidade. Os estímulos não

foram realizados com os animais conscientes para que não houvesse alteração nos valores hemodinâmicos nos momentos 5 e 15 minutos de infusão. Após o término das infusões, os estímulos não foram realizados aos 15 minutos para que não houvesse interferência nos valores hemodinâmicos no momento 30 minutos de recuperação. Observaram-se menores respostas aos estímulos tátil e auditivo aos 30 minutos de infusão dos fármacos. A menor interação com o ambiente neste período de avaliação é semelhante à ausência de respostas durante 20 a 30 minutos após aplicação de medetomidina na dose bolus de  $7 \text{ mcg.kg}^{-1}$  IV (Bettschart-Wolfensberger et al., 1999b). Observou-se a persistência de respostas menos intensas ao estímulo auditivo por mais 30 minutos no tratamento DEX. A partir de 45 minutos após a aplicação da medetomidina, os animais apresentaram maior interação com o ambiente (Bettschart-Wolfensberger et al., 1999b). As respostas de menor intensidade aos estímulos tátil e auditivo foram observadas por menor período de avaliação quando comparadas àquelas apresentadas após o uso de detomidina, associada ou não ao BUT (Aguiar et al., 2009). Além da redução na ALTC e ataxia durante 15 minutos de infusão, a redução nas respostas aos estímulos durante 30 minutos caracterizou o nível sedativo do uso de DEX associado ou não ao BUT. Diferentemente de alguns agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, a sedação e hipnose observadas com a administração de DEX em humanos permitem que pacientes internados sejam facilmente despertados e permaneçam cooperativos (Venn et al., 1999). Os pacientes sedados com DEX ( $2,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$  IM) respondem adequadamente ao serem estimulados, voltando a dormir quando tranquilos (Levanen et al., 1995). Estas características, além das baixas taxas de infusão de DEX, podem ser possíveis justificativas do curto efeito sedativo deste fármaco.

Além da ataxia, a DEX apresenta baixa incidência de efeitos adversos (Bettschart-Wolfensberger et al., 2005), porém, como os demais fármacos de sua classe, efeitos como corrimento nasal e ruído respiratório (Hall & Clarke, 1983; Bryant et al., 1991; Bettschart-Wolfensberger et al., 1999b); micção (Bryant et al., 1991; England et al., 1992; Bettschart-Wolfensberger et al., 1999b); protrusão peniana (Bryant et al., 1991); sudorese (England et al., 1992); e tremores são observados na espécie equina. Os tempos dos efeitos adversos são dose-dependentes e variam conforme o agente utilizado (Taylor & Clarke, 2009a). Os efeitos colaterais oriundos do uso de opioides em equinos raramente são um problema quando utilizados associados a doses baixas de sedativos (Taylor &

Clarke, 2009a). Contudo, efeitos como redução na motilidade intestinal e agitação podem ser observados. A utilização de BUT em forma de bolus ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$ ) (Sellon et al., 2001) e infusão intravenosa contínua ( $0,013 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) (Taylor & Clarke, 2009b), podem causar redução da frequência de defecação e compactação fecal, respectivamente. Não se avaliou a motilidade intestinal dos equinos no presente estudo, porém observou-se somente defecação nos animais que foram tratados com DEX. Agitação foi observada principalmente na recuperação de três animais tratados com DEX+BUT. Possivelmente, a taxa de infusão de DEX não foi suficiente pra suprimir efeitos adversos oriundos da infusão intravenosa contínua de BUT.

Corrimento nasal e ruído respiratório são verificados após longos períodos de abaixamento de cabeça em equinos (Hall & Clarke, 1983). Micção, observada em todos os animais tratados com DEX e em metade destes quando tratados com DEX+BUT, é comum após administração de agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, como em pôneis após infusão intravenosa contínua de medetomidina (Bettschart-Wolfensberger et al., 1999b). Essa classe de fármacos atua na inibição da liberação de ADH e da renina, no aumento da taxa de filtração glomerular e na liberação do peptídeo natriurético atrial (Maze, 1992). Em ambos os tratamentos, os animais urinavam a partir dos 30 minutos de infusão, tempo inferior quando comparado aos 45 minutos após aplicação intravenosa de romifidina para sedação em equinos (England et al., 1992). Os animais nos tratamentos DEX e DEX+BUT apresentaram sudorese. Esta pode ser observada ao final dos efeitos sedativos e sua incidência é dependente da temperatura ambiente (Taylor & Clarke, 2009a).

## **7. Conclusões**

A infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina associada ao butorfanol não resulta em efeitos hemodinâmicos e respiratórios menos intensos quando comparados à infusão isolada de dexmedetomidina. Contudo, a associação dos fármacos resulta em depressão hemodinâmica e respiratória menos prolongada.

A adição de butorfanol à menor taxa de infusão de dexmedetomidina potencializa a sedação causada por este agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico. Esta associação resulta em sedação de intensidade e duração similares à produzida pela administração isolada da maior taxa de dexmedetomidina.

Ambos os protocolos avaliados resultam em sedação não sustentada ao longo do tempo e considerada insatisfatória para a realização de procedimentos prolongados em equinos na posição quadrupedal.

## **8. Referências**

- Abbott Laboratories. Precedex. Dexmedetomidine hydrochloride injection prescribing information. Abbott Laboratories, USA, 2000.
- Aghajanian GK, Vandermaeken CP. Alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor mediated hyperpolarization of locus coeruleus neurons: intracellular studies in vivo. *Science* 1982; 215: 1394-6.
- Aguiar AJA, Medeiros LQ, Dessen MR, Oliveira FA, Teixeira Neto FJ, Pimenta ELM, Perri SHV. Hemodynamic and sedative effects of constant rate infusions of detomidine associated with butorphanol, and detomidine alone in conscious horses. In: 10th World Congress of Veterinary Anaesthesia, 2009.
- Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG. Alfa<sub>2</sub>-agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anesthesiol* 2000; 50: 396-404.
- Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuation in the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 1981; 1: 876-86.
- Bettschart-Wolfensberger R, Bettschart RW, Vainio O, Marlin D. Cardiopulmonary effects of a two hour infusion of medetomidine and its reversal by atipamezole in horses and ponies. *J Vet Anaesth* 1999a; 26: 1-5.
- Bettschart-Wolfensberger R, Clarke KW, Vainio O, Shojaee Aliabadi F, Demuth D. Pharmacokinetics of medetomidine in ponies and elaboration of a medetomidine infusion regime which provides a constant level of sedation. *Research Vet Sci* 1999b; 67: 41-46.
- Bettschart-Wolfensberger R, Freeman SL, Bowen IM, Aliabadi FS, Weller R, Huhtinen M, Clarke KW. Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of i. v. dexmedetomidine in ponies. *Equine Vet J* 2005; 37: 60-64.
- Bloor BC, Frankland M, Alper G, Raybould D, Weitz J, Shurtliff M. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 690-7.
- Bonagura JD, Muir WW. The cardiovascular system. In: Muir WW, Hubbell JAE, editors. *Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy*. Sant Louis: Mosby-Year Book Inc.; 1991. p. 39-104.
- Brearley JC. Sedation, premedication and analgesia. In: Hall LW, Taylor PM, editors. *Anaesthesia of the Cat*. London: Baillière Tindall; 1984. p.111-128.

- Bricca G, Dontenwill M, Molines A, Feldman J, Belcourt A, Bousquet P. Evidence for the existence of a homogenous population of imidazoline receptors in the human brainstem. *Eur J Pharmacol* 1988; 150: 401-402.
- Bridges EJ. The systemic circulation. In: Woods SL, Motzer, S, Sivarajan-Froelicher Es, editors. *Cardiac Nursing*. Philadelphia: JB Lippincott; 1999. p.51-71.
- Browning AP, Collins JA. Sedation of horses with romifidine and butorphanol. *Vet Rec* 1994; 22: 90-91.
- Bryant CE, England GCW, Clarke KW. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. *Vet Rec* 1991; 129: 421-423.
- Carmona MJC, Slullitel A. Monitorização em anestesia. In: Yamashita AM, Takaoka F, Auler Jr JOC, Iwata NM. *Anestesiologia: Sociedade de Anestesiologia de São Paulo*. São Paulo: Ateneu. 2001. p.137-169.
- Clarke KW, England GC, Goossens LA. Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse. *J Vet Anaesth* 1991; 19: 25-29.
- Clarke KW, Paton BS Combined use of detomidine with opiates in the horse. *Equine Vet J* 1988; 20:331-334.
- Clarke KW, Taylor PM. Detomidine: a new sedative for horses. *Equine Vet J* 1986; 18:366-370.
- Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an  $\alpha_2$ -agonist, is mediated in the *Locus coeruleus* in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 948-52.
- Cortopassi SRG, Fantoni DT. Medicação pré-anestésica. In: Fantoni DT, Cortopassi SRG. *Anestesia em Cães e Gatos*. São Paulo: Editora Roca; 2002. p.151-158.
- Doherty T, Valverde A. Management of sedation and anesthesia. In: Doherty T, Valverde A. *Manual of Equine Anesthesia & Analgesia*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p.206-259.
- Doze VA, Chen BX, Maze M. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *Anesthesiology* 1989; 71: 75-9.
- Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 813-820.

- Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-94.
- England GCW, Clarke KW, Goossens L. A comparison of the sedative effects of three alpha 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 1992; 15: 194-201.
- Fielding S, Wilker J, Hynes M, Szewczak M, Novick WJ Jr, Lal H. A comparison of clonidine with morphine for antinociceptive and anti-withdrawal actions. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 207: 899-905.
- Flacke WE, Flacke JW, de Lane S, Lawrence CJ, Prinzen F. Isradipine reverses coronary constrictor effects of dexmedetomidine. *Anesthesiol* 1990; 73: A608.
- Ganz W, Swan HJC. Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol* 1972; 29: 241-6.
- Geiser DR. Chemical restraint and analgesia in the horse. *Vet Clin North Am: Equine Pract* 1990; 6: 495-512.
- Gertler R, Brown HC, Mitchell DH et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings*. 2001; 14: 13-21.
- Guyton AC, Hall JE. Débito cardíaco, retorno venoso e suas regulações. In: Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p.232-245.
- Hainisch EK. Sedation by continuous intravenous detomidina drip for standing surgical procedures. *Equine Vet Educ Newmarker* 2001; 13: 43-44.
- Hall LW, Clarke KW. *Veterinary Anaesthesia*. London: Ballière Tindall; 1983. p.59.
- Hayashi Y, Maze M. Alpha-<sub>2</sub> adrenoreceptor agonist and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 108-118.
- Hayashi Y, Sumikawa K, Maze M, Yamatodani A, Kamibayashi T, Kuro M, et al. Dexmedetomidine prevents epinephrine-induced arrhythmias through stimulation of central  $\alpha_2$  adrenoceptor in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1991; 75: 113-7.
- Johnston GM, Eastment JK, Taylor PM, Wood JLN. Is isoflurano safer than halothane in equine anaesthesia? Results from a prospective multicentre randomized controlled trial. *Equine Vet J* 2004; 36: 64-71.

- Jones MEP, Maze M. Can we characterize the central nervous system action of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists? *Br J Anaesth* 2001; 86: 1-3.
- Jonge A, Timmermans PB, Van Zweiten PA. Participation of cardiac presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoreceptors in the bradycardic effects of clonidine and analogues. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1981; 137: 8-12.
- Joubert KE, Briggs P, Gerber D, Gottschalk RG. The sedative and analgesic effects of detomidine-butorphanol and detomidine alone in donkeys. *J S Afr Vet Assoc* 1999; 70: 112-118.
- Kalpravidh M, Lumb WV, Wright M, Heath RB. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine and xylazine in ponies. *Am J Vet Res* 1984a; 45: 217-223.
- Kalpravidh M, Lumb WV, Wright M, et al. Analgesic effects of butorphanol in horses. *Am J Vet Res* 1984b; 45: 211-216.
- Kastner SBR, Von Rechenberg B, Keller K, Bettschart-Wolfensberger R. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for orthopaedic surgery in domestic sheep. *J Vet Med* 2001; 48: 231-241.
- Kerr DD, Jones EW, Huggins K, Edwards WC. Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses. *Am J Vet Res* 1972; 33: 525-532.
- Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D. Four faces of baroreflex failure. Hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. *Circulation* 2002; 105: 2518-23.
- Khan ZP, Furgson CN, Jones RM. Alpha- $_2$  and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999; 54: 146-165.
- Kubo T, Misu Y. Pharmacological characterization on the  $\alpha_2$ -adrenoreceptors responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitary of the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1981; 317: 120-125.
- Kuusela E, Rackallio M, Anttila M, Falck I, Mölsä S, Vainio O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2000; 23: 15-20.
- Kuusela E, Rackallio M, Vaisanen M, et al. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. *Am J Vet Res* 2001; 62: 1073-

1080.

Levanen J, Makela ML, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and post anesthetic delirium. *Anesthesiology* 1995; 82: 1117-1125.

Lindsay WA, Robinson GM, Brunson DB, Majors LJ. Induction of equine postanesthetic myositis after halothane-induced hypotension. *Am J Vet Res* 1989; 50: 404-410.

Lipscombe D, Kongsamut S, Tsien RW. Alpha-adrenergic inhibition of sympathetic neurotransmitter release mediated by modulation of N-types calcium-channel gating. *Nature* 1989; 340: 639-42.

MacDonald E, Scheinin M, Scheinin H, et al. Comparison of the behavioural and neurochemical effects of the two optical enantiomers of medetomidine, a selective alpha-2-adrenoceptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 848-854.

Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE. The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 197: 517-532.

Maze M. Clinical uses of  $\alpha_2$ -agonists. *Refresher Courses in Anesthesiology*. The ASA Inc. Philadelphia. 1992; 20: 132-142.

Maze M, Tranquilli W. Alpha- $_2$ -adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.

McGhee BH, Bridges EJ. Monitoring arterial blood pressure: what you may not know. *Crit Care Nurse* 2002; 22: 60-79.

Mendes GM, Selmi AL, Barbudo-Selmi GR, Lins BT, Figueiredo JP. Clinical use of dexmedetomidine as premedicant in cats undergoing propofol-sevoflurane anaesthesia. *J Fel Med Surg* 2003; 5: 265-270.

Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care* 2004; 8: R60-R65.

Miller DR. Intravenous infusion anesthesia and delivery devices. *Can J Anaesth* 1994; 41: 639-652.

Miller M. Inhibition of ADH release in the rat by narcotic antagonist. *Neuroendocrinology* 1975; 19: 241.

- Monti JM. Catecholamines and the sleep-wake cycle. I. EEG and behavioral arousal. *Life Sci* 1982; 30: 1145-57.
- Mroczek WJ, Davidov M, Finnerty FA. Intravenous clonidine in hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 847-51.
- Muir WW, Skarda RT, Milne DW. Estimation of cardiac output in the horse by thermodilution techniques. *Am J Vet Res* 1976; 37: 697-700.
- Muir WW. Standing chemical restraint in horses. In: Muir WW, Hubbell, JAE, editors. *Equine Anesthesia Monitoring and Emergency Therapy*. St. Louis: Mosby Year Book; 1991. p.247-280.
- Nolan AM, Chambers JP, Hale GJ. The cardiorespiratory effects of morphine and butorphanol in horses anaesthetized under clinical conditions. *J Vet Anaesth* 1991; 18: 19-24.
- O'Rourke MF. The measurement of systemic blood pressure: normal and abnormal pulsations of the arteries and veins. In: Hurst J, Schlant R, editors. *The Heart, Arteries, and Veins*. New York: McGraw-Hill; 1990. p.149-162.
- Pascoe PJ. Opioid analgesics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 757-72.
- Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E, Mckusick B, Granholm M. Changes in minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2006; 33: 97-103.
- Pircio AW, Gylys JA, Cavanagh RL, Buyniski JP, Bierwagen ME. The pharmacology of butorphanol, a 3,14-dihydroxymorphinan narcotic antagonist analgesic. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1976; 220-231.
- Probst A, Cortes R, Palactos JM. Distribution of  $\alpha_2$ -adrenergic receptors in the human brainstem: an autoradiographic study using [ $^3\text{H}$ ]p-aminoclonidine. *Eur J Pharmacol* 1985; 106: 477-488.
- Pypendop B. Pharmacokinetic principles for the design of infusion schemes. In: *IX World Congress of Veterinary Anaesthesia*, 2006, p. 82-88.

- Robertson JT, Muir WW. A new analgesic drug combination in the horse. *Am J Vet Res* 1983; 44: 1667-1669.
- Robertson JT, Muir WW, SAMS R. Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in horses. *Am J Vet Res* 1981; 42: 41-44.
- Ruffolo JrRR. Distribution and function of peripheral adrenoreceptors on the cardiovascular system. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 827-833.
- Saunders C, Limbird LE. Localization and trafficking of  $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtypes in cells and tissues. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 193-205.
- Scheinin M, Kallio A, Koulu M, Viikari J, Scheinin H. Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective  $\alpha_2$  adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 4: 443-51.
- Scher A, Feigl EO. Introduction and physical principles. In: Patton D, Fuchs AF, Hille B, Scher AM, Steiner R, editors. *Textbook of Physiology*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1989. p. 771-781.
- Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, Wartier DC. The effects of stereoisomers of the  $\alpha_2$ -adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology* 1991; 75: 499-511.
- Schurig JE, Cavanaugh RL, Buyniski JP. Effect of butorphanol and morphine on pulmonary mechanics, arterial blood pressure and venous plasma histamine in the anesthetized dog. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1978; 233-296.
- Sellon DC, Monroe VL, Roberts MC, Papich MG. Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or continuous intravenous infusion in horses. *Am J Vet Res* 2001; 62: 183-189.
- Sellon DC, Roberts MC, Blikslager AT, Ulibarri C, Papich MG. Effects of continuous rate intravenous infusion of butorphanol on physiologic and outcome variables in horses after celiotomy. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 555-563.
- Sinclair MD. A review of the physiological effects of  $\alpha_2$ -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J* 2003; 44: 885-97.
- Spaulding TC, Fielding S, Venafro JJ et al. Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *Eur J Pharmacol* 1979; 58: 19-25.

- Stahle H. A historical perspective: development of clonidine. *Baillière's Clin Anesthesiol* 2000; 14: 237-246.
- Stenberg D, Sandstrom M, Pyyhtia AM. Sedative and analgesic action of detomidine in horses as evaluated from evoked potentials. *Acta Vet Scand Suppl* 1986; 82: 97-109.
- Svensson TH, Bunney BJ, Aghajanian GK. Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the  $\alpha$ -adrenergic agonist clonidine. *Brain Res* 1975; 92: 291-306.
- Talke P, Chen R, Thomas B, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 834-839.
- Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, Jeffrey R, Noursalehi M, Richardson C. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1997; 87: 835-41.
- Taylor PM, Browning AP, Harris CP. Detomidine-butorphanol sedation in equine clinical practice. *Vet Rec* 1988; 123: 388-390.
- Taylor PM, Clarke KW. Sedação e medicação pré-anestésica. In: Taylor PM, Clarke KW, editores. *Manual de Anestesia em Equinos*. São Paulo: MedVet; 2009a. p.17-31.
- Taylor PM, Clarke KW. Analgesia. In: Taylor PM, Clarke KW, editores. *Manual de Anestesia em Equinos*. São Paulo: MedVet; 2009b. p.105-122.
- Taylor PM, Clarke KW. Monitoração. In: Taylor PM, Clarke KW, editores. *Manual de Anestesia em Equinos*. São Paulo: MedVet; 2009c. p.87-104.
- Taylor PM, Kirby JJ, Shrimpton DJ, Johnson CB. Cardiovascular effects of surgical castration during anaesthesia maintained with halothane or infusion of detomidine, ketamine and guaifenesin in ponies. *Equine Vet J* 1998; 30: 304-309.
- Teixeira Neto FJ. Complicações associadas à anestesia geral em equinos: diagnóstico e tratamento - parte I. *Revista Educação Continuada do CRMV-SP* 1999; 2: 9-16.
- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. *Lumb & Jones's Veterinary Anesthesia*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p.183-209.

- Tranquilli WJ, Thurmon JC, Neff-Davis CA, et al. Hyperglycemia and hypoinsulinemia during xylazine-ketamine anaesthesia in Thoroughbred horses. *Am J Vet Res* 1984; 45: 11-14.
- Tranquilli WJ, Thurmon JC, Turner TA, et al. Preliminary report on butorphanol tartrate as an adjunct to xylazine-ketamine anesthesia in the horse. *Equine Pract* 1983; 5: 26-29.
- Uilenreef JJ, Murrell JC, McKusick BC, Hellebrekers LJ. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurano anaesthesia in canine surgical patients. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35: 1-12.
- Vachharajani NN, Shyu WC, Garnett WR, et al. The absolute bioavailability and pharmacokinetics of butorphanol nasal spray in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 283-294.
- Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Bradley D, Caudwell E, Naughton C, Vedio A, Singer M, Feneck R, Treacher D, Willatts SM, Grounds RM. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 54: 1136-42.
- Vianna PTG. Anestesia venosa: técnicas e indicações. In: Yamashita AM, Takaoka F, Auler Junior JOC, Iwata NM. *Anesthesiologia*. São Paulo: Atheneu; 2001. p.539-549.
- Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet Scand* 1989; 85: 29-37.
- Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterisation of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988; 150: 9-14.
- Xu M, Wei H, Hontinem VK, Kalso E, Pertovaara A. The dissociation of sedative from spinal antinociceptive effects following administration of a novel  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist, MPV-2426, in the *locus coeruleus* in the rat. *Acta Anaesth Scand* 2000; 44: 648-655.
- Wagner AE, Muir WW, Hinchcliff KW. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *Am J Vet Res* 1991; 52: 651-657.
- Wilson DV, Bohart GV, Evans AT, Roberston S, Rondenay Y. Retrospective analysis of detomidine infusion for standing chemical restraint in 51 horses. *Vet Anaesth Analg* 2002; 29: 54-57.

Yamashita K, Tsubakishita S, Futaoka S, Ueda I, Hamaguchi H, Seno T, Katoh S, Izumisawa Y, Kotani T, Muir W. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. *J Vet Med Sci* 2000; 62: 1025-1032.

Young LE, Bartram DH, Diamond MJ, et al. Clinical evaluation of an infusion of xylazine, guaifenesin and maintenance of anaesthesia in horses. *Equine Vet J* 1993; 25: 115-119.

# Apêndice

## Valores Individuais das variáveis observadas

**Apêndice I** – Tempos de infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT em seis equinos conscientes

Tempos de Infusão (min)					
DEX	Animal 1	95	DEX+BUT	Animal 1	90
	Animal 2	97		Animal 2	103
	Animal 3	96		Animal 3	96
	Animal 4	96		Animal 4	94
	Animal 5	95		Animal 5	97
	Animal 6	95		Animal 6	94

**Apêndice II - Valores do débito cardíaco (DC) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes**

	Momentos de Avaliação (min)											
	Infusão contínua						Recuperação					
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60			
	<b>DC (L·min<sup>-1</sup>)</b>											
<b>DEX</b>												
Animal 1	23,28	15,00	17,03	16,96	23,36	22,19	22,97	22,99	28,28			
Animal 2	31,81	14,94	19,22	18,46	22,24	21,58	25,37	35,64	31,21			
Animal 3	21,72	13,44	14,59	13,46	12,92	14,99	15,57	18,13	21,16			
Animal 4	26,06	19,65	18,02	21,37	28,35	27,17	24,21	23,54	25,11			
Animal 5	28,29	19,61	21,46	20,61	22,07	20,83	23,27	26,18	36,60			
Animal 6	24,80	16,30	18,31	21,01	19,59	19,78	25,18	22,62	22,50			
<b>DEX+BUT</b>												
Animal 1	24,40	16,49	18,92	22,19	21,20	20,64	20,54	33,45	33,35			
Animal 2	30,28	15,98	16,72	17,02	19,19	22,41	38,78	39,48	30,97			
Animal 3	23,12	15,71	17,05	18,24	18,40	18,54	30,79	36,26	28,73			
Animal 4	29,53	15,00	19,97	21,82	38,09	29,37	26,14	39,60	26,52			
Animal 5	28,29	19,29	22,57	24,46	23,95	24,59	38,82	34,49	31,98			
Animal 6	28,65	14,03	16,87	18,23	19,18	20,65	21,37	21,76	24,65			

**Apêndice III** - Valores do índice cardíaco (IC) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)												
	Infusão contínua						Recuperação						
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60	90	15	30	60
	<b>IC (mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)</b>												
<b>DEX</b>													
Animal 1	53	34	39	38	53	50	52	52	64				
Animal 2	77	36	47	45	54	52	61	86	76				
Animal 3	55	34	37	34	33	38	39	46	54				
Animal 4	57	43	39	47	62	59	53	51	55				
Animal 5	62	43	47	45	49	46	51	58	80				
Animal 6	58	38	43	49	46	46	59	53	53				
<b>DEX+BUT</b>													
Animal 1	55	37	43	50	48	47	47	76	76				
Animal 2	73	39	40	41	46	54	94	96	75				
Animal 3	59	40	43	46	47	47	78	92	73				
Animal 4	64	33	44	48	83	64	57	86	58				
Animal 5	62	42	50	54	53	54	85	76	70				
Animal 6	67	33	39	43	45	48	50	51	58				

**Apêndice IV - Valores do volume sistólico (VS) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes**

	Momentos de Avaliação (min)										
	Infusão contínua						Recuperação				
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60		
	<b>VS (mL)</b>										
<b>DEX</b>											
Animal 1	506	469	524	471	623	608	455	561	658		
Animal 2	692	467	574	551	645	626	546	743	743		
Animal 3	505	584	561	481	446	483	451	533	588		
Animal 4	643	756	554	528	675	679	637	588	707		
Animal 5	608	633	650	589	589	548	541	582	725		
Animal 6	620	572	610	678	576	618	741	646	592		
<b>DEX+BUT</b>											
Animal 1	525	507	610	643	606	550	483	650	547		
Animal 2	658	516	507	516	533	560	776	774	673		
Animal 3	526	507	524	561	566	579	716	625	676		
Animal 4	856	500	644	642	1029	753	645	880	647		
Animal 5	608	576	594	699	614	572	754	651	615		
Animal 6	764	638	625	629	564	626	619	640	736		

**Apêndice V** - Valores do índice sistólico (IS) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)											
	Infusão contínua						Recuperação					
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60			
	<b>IS (mL.kg<sup>-1</sup>)</b>											
<b>DEX</b>												
Animal 1	1,15	1,06	1,18	1,06	1,39	1,35	1,02	1,27	1,49			
Animal 2	1,67	1,13	1,38	1,32	1,54	1,49	1,30	1,79	1,81			
Animal 3	1,28	1,48	1,42	1,21	1,14	1,23	1,11	1,35	1,50			
Animal 4	1,39	1,65	1,18	1,15	1,48	1,48	1,39	1,28	1,53			
Animal 5	1,32	1,39	1,42	1,29	1,29	1,21	1,19	1,29	1,57			
Animal 6	1,45	1,31	1,43	1,58	1,35	1,44	1,74	1,51	1,39			
<b>DEX+BUT</b>												
Animal 1	1,17	1,12	1,39	1,43	1,37	1,24	1,09	1,46	1,25			
Animal 2	1,59	1,26	1,21	1,24	1,28	1,35	1,88	1,88	1,63			
Animal 3	1,34	1,29	1,30	1,39	1,42	1,47	1,81	1,59	1,70			
Animal 4	1,83	1,10	1,42	1,41	2,24	1,64	1,39	1,91	1,41			
Animal 5	1,32	1,24	1,32	1,54	1,36	1,26	1,63	1,43	1,35			
Animal 6	1,76	1,50	1,44	1,48	1,32	1,45	1,43	1,50	1,71			

**Apêndice VI** - Valores da resistência vascular sistêmica (RVS) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)										
	Infusão contínua										Recuperação
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60		
	<b>RVS (dinas.seg.cm<sup>-5</sup>)</b>										
<b>DEX</b>											
Animal 1	338,5	517,3	401,7	372,7	272,2	292	276,9	302,7	277,2		
Animal 2	255,2	503,3	349,6	357,6	271,6	281,7	272,8	213,2	238,4		
Animal 3	342,5	565,5	487,9	555,8	547,8	453,7	405,9	390,6	379,9		
Animal 4	300,9	451,9	450,7	346,2	304,8	300,4	307,3	290,6	312,2		
Animal 5	263	416	326,2	322,2	280,9	301,5	254,4	246	185,8		
Animal 6	298,4	478,6	364,8	298,9	338,9	362,1	290,7	328,9	353,8		
<b>DEX+BUT</b>											
Animal 1	375,4	502,2	382,7	306,4	335,8	389,5	352,5	275	277		
Animal 2	285,3	473	387,7	371,3	329,4	335,6	217,6	207,7	264,8		
Animal 3	354,6	529,5	431,8	377,2	369,5	364,6	232,5	203	274,3		
Animal 4	288,5	525,3	374,6	383,2	245,7	311,9	370,3	236,4	360,5		
Animal 5	268,6	423	329,7	266,6	255,6	257	190,6	222,6	250,2		
Animal 6	269,5	601,4	462,5	366,3	396,2	389,3	381,8	375	300,2		

**Apêndice VII** - Valores do índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)												
	Infusão contínua						Recuperação						
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60	90	15	30	60
	<b>IRVS (dinas.seg.cm<sup>-5</sup>.kg<sup>-1</sup>)</b>												
<b>DEX</b>													
Animal 1	147,7	228,0	174,1	166,1	120,6	129,4	121,4	133,7	122,3				
Animal 2	105,8	208,6	142,8	145,6	111,0	116,8	112,6	88,3	97,8				
Animal 3	135,1	223,3	192,2	220,9	213,1	178,7	161,8	154,6	149,4				
Animal 4	137,4	206,3	206,9	156,4	139,2	138,1	140,2	134,7	142,4				
Animal 5	119,9	189,5	149,6	147,4	125,6	137,2	115,9	111,6	84,9				
Animal 6	128,1	206,1	154,2	128,8	144,2	156,3	124,6	140,2	150,8				
<b>DEX+BUT</b>													
Animal 1	167,1	222,4	169,1	135,8	148,1	171,7	153,0	120,9	120,9				
Animal 2	118,2	192,6	161,8	154,0	137,2	139,1	89,3	84,9	109,7				
Animal 3	138,1	207,7	170,9	149,4	144,5	142,8	91,2	79,9	108,4				
Animal 4	132,3	237,3	168,9	173,1	112,6	142,3	169,6	108,7	163,9				
Animal 5	122,4	194,0	148,6	119,9	114,6	116,9	86,5	100,9	114,1				
Animal 6	114,5	254,2	198,7	154,2	168,7	168,1	163,0	159,8	128,1				



**Apêndice IX** – Percentagem dos bloqueios átrio-ventriculares de 2º grau (BAV 2º) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)										
	Infusão contínua						Recuperação				
	basal	1	5	15	30	60	90	15	30	60	
						BAV 2º (%)					
<b>DEX</b>											
Animal 1	0	37,5	0	0	0	0	0	0	0	0	
Animal 2	0	16,67	0	0	0	0	0	0	0	0	
Animal 3	0	45,46	28,58	12,5	18,75	6,67	0	0	0	0	
Animal 4	0	17,65	0	0	0	0	0	0	0	0	
Animal 5	0	29,41	22,22	5,56	0	0	0	0	0	0	
Animal 6	0	30,77	23,53	6,25	0	0	0	0	0	0	
<b>DEX+BUT</b>											
Animal 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Animal 2	0	29,41	5,88	0	0	0	0	0	0	0	
Animal 3	0	46,67	6,25	0	0	0	0	0	0	0	
Animal 4	0	0	26,27	0	0	0	0	0	0	0	
Animal 5	0	0	16,67	0	0	0	0	0	0	0	
Animal 6	0	53,33	37,5	12,5	0	0	0	0	0	0	

**Apêndice X** - Valores da pressão arterial sistólica (PAS) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)												
	Infusão contínua										Recuperação		
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60	15	30	60	
	<b>PAS (mmHg)</b>												
<b>DEX</b>													
Animal 1	143	147	134	130	124	123	121	131	148				
Animal 2	150	137	124	120	113	112	131	145	145				
Animal 3	147	145	134	136	132	124	120	129	146				
Animal 4	148	160	141	131	157	155	135	127	142				
Animal 5	146	151	131	124	111	111	107	119	141				
Animal 6	165	153	139	130	132	141	151	153	155				
<b>DEX+BUT</b>													
Animal 1	160	147	136	131	132	145	138	164	163				
Animal 2	155	132	119	114	116	141	155	151	156				
Animal 3	148	149	136	129	129	124	124	136	142				
Animal 4	149	138	129	141	164	158	177	172	172				
Animal 5	146	145	133	117	108	111	137	143	152				
Animal 6	153	163	147	132	156	159	164	164	160				

**Apêndice XI** - Valores da pressão arterial média (PAM) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)																
	Infusão contínua											Recuperação					
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60	15	30	60					
	<b>PAM (mmHg)</b>																
<b>DEX</b>																	
Animal 1	114	113	99	98	93	97	97	105	97	97	105	116					
Animal 2	120	112	101	99	90	88	102	111	102	111	108						
Animal 3	113	116	109	112	105	97	93	105	93	105	119						
Animal 4	118	130	119	107	126	121	107	102	107	102	115						
Animal 5	111	124	108	101	90	90	87	95	87	95	100						
Animal 6	114	120	104	100	104	111	112	114	112	114	120						
<b>DEX+BUT</b>																	
Animal 1	131	119	105	102	107	119	109	131	109	131	131						
Animal 2	121	108	92	90	93	111	120	118	120	118	117						
Animal 3	117	120	104	101	98	96	101	104	101	104	113						
Animal 4	125	116	107	118	135	130	138	134	138	134	137						
Animal 5	111	119	110	97	89	91	104	106	104	106	111						
Animal 6	111	123	113	98	110	116	117	118	117	118	108						

**Apêndice XII** - Valores da pressão arterial diastólica (PAD) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)												
	Infusão contínua											Recuperação	
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60	90	15	30	60
	<b>PAD (mmHg)</b>												
<b>DEX</b>													
Animal 1	97	96	82	82	78	82	82	82	78	82	82	89	93
Animal 2	100	97	84	83	77	74	84	83	77	74	84	90	83
Animal 3	92	101	95	97	91	84	79	97	91	84	79	90	98
Animal 4	106	118	104	100	109	102	92	100	109	102	92	91	98
Animal 5	92	107	93	85	78	79	75	85	78	79	75	83	81
Animal 6	83	99	84	81	84	89	87	81	84	89	87	88	95
<b>DEX+BUT</b>													
Animal 1	109	99	87	86	90	101	89	86	90	101	89	106	110
Animal 2	98	91	75	73	76	92	98	73	76	92	98	93	95
Animal 3	99	99	90	86	84	82	84	90	84	82	84	85	95
Animal 4	109	104	95	105	116	113	115	105	116	113	115	110	113
Animal 5	92	103	95	84	77	77	82	84	77	77	82	84	87
Animal 6	88	97	91	79	81	85	84	91	81	85	84	89	76

**Apêndice XIII** - Valores da pressão venosa central (PVC) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)												
	Infusão contínua						Recuperação						
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60	90	15	30	60
	PVC (mmHg)												
<b>DEX</b>													
Animal 1	16	16	14	19	13	16	18	18	18	16	18	18	18
Animal 2	18	18	17	17	15	12	16	16	16	12	16	16	15
Animal 3	20	21	20	18	17	12	14	14	16	12	16	16	18
Animal 4	20	19	18	15	18	19	14	14	16	19	16	16	17
Animal 5	18	22	20	18	13	11	13	13	14	11	14	14	15
Animal 6	21	22	21	21	21	21	20	20	21	21	21	21	20
<b>DEX+BUT</b>													
Animal 1	16	16	14	17	18	18	19	19	16	18	16	16	16
Animal 2	13	14	11	11	14	17	15	15	16	17	16	16	14
Animal 3	15	16	12	15	13	12	12	12	12	12	12	12	14
Animal 4	19	18	14	14	18	16	17	17	17	16	17	17	18
Animal 5	16	17	17	16	13	12	12	12	10	12	10	10	11
Animal 6	15	18	16	15	15	15	15	15	16	15	16	16	15

**Apêndice XIV** - Valores da pressão média da artéria pulmonar (PAP) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)											
	Infusão contínua						Recuperação					
	basal	5	15	30	60	90	15	30	45	60	75	90
	<b>PAP (mmHg)</b>											
<b>DEX</b>												
Animal 1	28	28	27	27	26	27	31	28	33			
Animal 2	33	32	28	30	26	25	30	31	33			
Animal 3	34	32	32	25	26	26	27	29	30			
Animal 4	35	31	30	27	32	33	29	31	31			
Animal 5	34	35	34	33	28	27	27	28	32			
Animal 6	38	39	38	36	38	38	38	41	42			
<b>DEX+BUT</b>												
Animal 1	32	30	28	29	29	29	31	32	34			
Animal 2	33	33	29	30	31	36	32	32	31			
Animal 3	31	32	27	28	26	24	29	28	28			
Animal 4	36	32	31	31	35	36	34	36	39			
Animal 5	29	28	27	28	26	26	29	31	29			
Animal 6	31	33	29	29	31	29	32	29	31			



**Apêndice XVI** - Valores do conteúdo arterial de oxigênio (CaO<sub>2</sub>) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)											
	Infusão contínua						Recuperação					
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60			
	<b>CaO<sub>2</sub> (mL.dL<sup>-1</sup>)</b>											
<b>DEX</b>												
Animal 1	14,0	12,3	11,5	11,4	10,5	11,2	12,6	13,3	15,2			
Animal 2	21,0	17,9	17,5	15,9	16,1	15,7	19,5	16,9	18,5			
Animal 3	16,9	14,6	13,5	12,4	11,5	11,1	11,1	12,5	15,3			
Animal 4	19,9	16,2	15,5	15,3	18,4	22,2	18,4	19,1	19,6			
Animal 5	17,5	14,7	14,3	13,3	11,8	12,1	12,9	15,3	18,7			
Animal 6	26,1	20,8	20,2	19,8	15,3	18,7	19,9	18,2	17,3			
<b>DEX+BUT</b>												
Animal 1	15,2	12,2	11,6	10,9	10,6	11,1	12,9	15,9	16,1			
Animal 2	18,6	16,7	17	16,5	14,8	15	19,8	15,9	17,5			
Animal 3	16,1	14,8	13,6	13,8	12,7	12,6	17,5	17,2	18,9			
Animal 4	19,9	16,6	16,3	15	21,6	18,9	24,4	22,3	22,7			
Animal 5	15,7	14,4	14,9	13,3	12,1	12,4	14,1	15,3	16,5			
Animal 6	15,7	14,9	13,8	12,9	14,2	14,2	14,3	14,6	14,9			

**Apêndice XVII** - Valores do índice de transporte de oxigênio (IDO<sub>2</sub>) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

		Momentos de Avaliação (min)									
		Infusão contínua					Recuperação				
		basal	5	15	30	60	90	15	30	60	
		<b>IDO<sub>2</sub> (dL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)</b>									
<b>DEX</b>	Animal 1	741,0	417,3	445,4	439,9	557,2	562,8	656,3	692,4	975,4	
	Animal 2	1618,7	645,7	813,4	709,5	865,6	821,4	1196,0	1455,6	1398,0	
	Animal 3	926,6	495,5	497,5	422,4	376,2	420,2	439,1	574,2	822,1	
	Animal 4	1132,1	696,0	609,5	713,5	1138,7	1317,1	972,5	979,5	1071,8	
	Animal 5	1066,4	633,4	672,5	603,0	571,1	552,6	661,9	880,7	1500,0	
	Animal 6	1513,7	790,4	865,6	969,8	702,5	863,7	1168,5	963,5	910,1	
<b>DEX+BUT</b>	Animal 1	839,0	455,8	498,9	547,8	509,0	520,4	601,7	1206,2	1216,3	
	Animal 2	1361,5	645,6	686,9	680,9	688,8	814,2	1858,4	1518,0	1310,0	
	Animal 3	944,8	590,3	587,6	636,1	593,3	593,2	1364,2	1581,4	1376,1	
	Animal 4	1282,4	542,8	712,0	712,6	1797,6	1209,0	1395,0	1925,2	1311,7	
	Animal 5	974,4	608,8	738,3	713,8	636,6	671,2	1207,0	1158,6	1160,1	
	Animal 6	1050,5	487,5	542,0	550,0	634,4	683,0	713,6	744,7	855,5	



**Apêndice XIX** - Valores da frequência respiratória (*f*) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)															
	Infusão contínua						Recuperação									
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60	90	15	30	60			
					<i>f</i> (mpm)											
<b>DEX</b>																
Animal 1	16	12	8	8	8	10	10	10	10	12	12	12	16			
Animal 2	13	9	7	7	6	7	10	10	10	10	10	10	12			
Animal 3	16	12	12	10	10	8	10	10	10	10	10	10	18			
Animal 4	21	9	8	8	13	17	12	12	12	12	12	12	16			
Animal 5	13	7	7	8	7	8	9	9	9	10	10	10	14			
Animal 6	18	10	7	6	7	7	7	7	7	8	8	8	8			
<b>DEX+BUT</b>																
Animal 1	16	9	12	12	7	10	10	10	10	12	12	12	14			
Animal 2	18	8	7	8	11	16	12	12	12	11	11	11	14			
Animal 3	16	10	11	9	7	6	10	10	10	10	10	10	14			
Animal 4	16	12	12	10	10	12	12	12	12	14	14	14	14			
Animal 5	14	8	8	7	6	7	14	14	14	11	11	11	12			
Animal 6	16	10	10	10	12	10	18	18	18	15	15	15	15			

**Apêndice XX** - Valores da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO<sub>2</sub>) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

		Momentos de Avaliação (min)													
		Infusão contínua					Recuperação								
		basal	5	15	30	60	90	15	30	60					
		<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>													
	<b>DEX</b>														
	Animal 1	103,6	71,6	77,1	87,9	85,2	84,4	69,4	75,4	76,5					
	Animal 2	87	78,5	85,8	80,4	81,9	84	95	83,3	88,5					
	Animal 3	90,6	78,4	82,1	122,3	84,4	90,3	81	86,9	93,1					
	Animal 4	92,9	80,2	81,9	86,4	83,2	105,4	88,2	88,7	91,3					
	Animal 5	100,5	103,6	95,6	92,8	88,6	106,9	100,7	96,6	97,1					
	Animal 6	94,7	76,8	83,4	85,1	87,8	97,7	91,1	94,2	92					
	<b>DEX+BUT</b>														
	Animal 1	102,6	85	74,9	81,6	78,9	80,2	82,9	85,4	103,6					
	Animal 2	92,1	78,1	76,8	80,5	99	86,8	104,9	94,1	86,1					
	Animal 3	99	86,8	83,1	89,6	84,2	88,1	85,1	84,3	88,4					
	Animal 4	85,3	80,3	83	74,2	75,6	78	91,2	84,8	75,4					
	Animal 5	100,8	88,2	104,4	91,5	88,2	80,7	84,6	83	87,6					
	Animal 6	86,5	84,3	87,8	84,7	86,1	86,2	97,7	85,2	89,9					

**Apêndice XXI** - Valores da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ( $\text{PaCO}_2$ ) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)												
	Infusão contínua						Recuperação						
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60	90	15	30	60
	<b><math>\text{PaCO}_2</math> (mmHg)</b>												
<b>DEX</b>													
Animal 1	40,1	46,7	46,1	35,8	47	46,8	46,2	44,8	44,3				
Animal 2	47	48,5	46,5	47,4	50,8	49,4	46,6	44,9	46,6				
Animal 3	41,3	46,9	43,3	40,2	48	49,6	45,2	47,2	46,2				
Animal 4	40	45,5	45,1	44,7	44,3	41,5	43,4	45,5	42,2				
Animal 5	40,3	36,7	37,6	39,6	40,4	42	41,3	39,4	42				
Animal 6	39,1	40,8	40,5	41,8	46,8	46,8	43,7	43,4	43				
<b>DEX+BUT</b>													
Animal 1	42	45	46,2	47,6	44,9	43,3	42,9	41	39,7				
Animal 2	48,1	49,6	46,9	43,9	46,7	48,3	38,7	44,3	45,5				
Animal 3	40,8	41,5	42,1	43,1	43,3	47,9	42,5	44,1	44,2				
Animal 4	44,3	44	39,8	40,7	38,7	45,6	39,6	39	41,3				
Animal 5	39,1	43,7	37,6	40,9	41,8	45,9	46,3	43,5	40,4				
Animal 6	41,9	40	39,1	40,7	40,7	42,2	40,8	41,5	40,4				



**Apêndice XXIII** – Valores do íon bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)												
	Infusão contínua						Recuperação						
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60	90	15	30	60
	$\text{HCO}_3^-$ (mmol.L <sup>-1</sup> )												
<b>DEX</b>													
Animal 1	27,4	26,5	27	24,7	29,2	30,2	30,6	29,1	29,3				
Animal 2	31,1	31,4	32,5	31,7	32,7	34	32,4	30,8	32				
Animal 3	27,9	28,2	29,4	29,7	31	31,1	31,2	29,5	30,3				
Animal 4	28,9	28,4	28,9	29,2	29,1	28,8	29,2	29,1	28,7				
Animal 5	27,6	27,9	27,4	27,7	28,6	30,2	28,4	28	28,6				
Animal 6	27,2	27,3	27,5	28,5	28,5	30,3	30,6	29,9	30,9				
<b>DEX+BUT</b>													
Animal 1	28,3	27,7	28,1	28,7	30,1	28,3	28,8	28,3	27,2				
Animal 2	31,3	31,1	31,6	31,1	33,5	34,5	32,9	34,5	32				
Animal 3	27,2	27,2	27,4	27,8	28,6	29,5	32,4	32,7	31,9				
Animal 4	28,7	28,5	28,4	28,1	27,4	29	28,9	28,7	28,6				
Animal 5	26,7	27,5	28	27,2	28,9	28,9	30,8	30,3	29,1				
Animal 6	26,4	26,4	27	27,8	29,5	29,8	29,3	28,8	28,2				

**Apêndice XXIV** - Valores da temperatura (T) do sangue na artéria pulmonar observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

		Momentos de Avaliação (min)												
		Infusão contínua						Recuperação						
		basal	5	15	30	60	90	15	30	60				
		T (°C)												
<b>DEX</b>	Animal 1	38,3	38,3	38,1	37,9	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6
	Animal 2	37,8	37,7	37,4	37,4	37,3	37,2	37,2	37,2	37,2	37,2	37,2	37,3	37,6
	Animal 3	37,6	37,6	37,4	37,3	36,9	36,6	36,6	36,6	36,6	36,4	36,5	36,5	36,6
	Animal 4	37,8	37,9	37,8	37,8	37,6	37,5	37,5	37,8	37,8	37,8	37,9	37,9	38
	Animal 5	37,8	37,7	37,4	37	36,9	36,7	36,7	36,7	36,7	36,7	36,7	36,7	36,9
	Animal 6	37,7	37,6	37,3	37,3	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5
<b>DEX+BUT</b>	Animal 1	37,6	37,6	37,4	37,1	37,2	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1	37	36,9	37,1
	Animal 2	37,9	37,8	37,3	37	37,1	37,2	37,2	37,2	37,5	37,7	37,7	37,9	37,9
	Animal 3	37,7	37,7	37,5	37,3	37	36,9	36,9	37	37	37,5	37,5	37,8	37,8
	Animal 4	38	37,8	37,3	37,4	37,4	37,6	37,6	37,7	37,7	37,8	37,8	38,1	38,1
	Animal 5	37,8	37,6	37,2	36,7	36,7	36,8	36,8	37,1	37,1	37,3	37,3	37,5	37,5
	Animal 6	37,6	37,6	37,1	36,9	37,1	37,2	37,2	37,3	37,3	37,3	37,4	37,4	37,4

**Apêndice XXV** – Percentagem de redução da altura da cabeça (ALTC) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina no tratamento DEX e de dexmedetomidina e butorfanol no tratamento DEX+BUT e após a interrupção das infusões (recuperação) em seis equinos conscientes

	Momentos de Avaliação (min)										
	Infusão contínua						Recuperação				
	basal	5	15	30	60	90	15	30	60		
	<b>ALTC (%)</b>										
<b>DEX</b>											
Animal 1	0,0	52,2	69,6	52,2	39,1	30,4	0,0	4,4	4,4		
Animal 2	0,0	64,0	80,0	64,0	56,0	40,0	12,0	4,0	4,0		
Animal 3	0,0	66,7	62,5	62,5	66,7	62,5	37,5	16,7	4,2		
Animal 4	0,0	44,8	31,0	27,6	3,5	0,0	27,6	20,7	13,8		
Animal 5	0,0	28,0	33,3	48,0	28,0	28,0	16,0	16,0	16,0		
Animal 6	0,0	47,6	47,6	28,6	14,3	4,8	14,3	4,8	4,8		
<b>DEX+BUT</b>											
Animal 1	0,0	62,5	62,5	33,3	25,0	8,3	4,2	8,3	4,2		
Animal 2	0,0	76,9	88,5	73,1	30,8	23,1	0,0	0,0	0,0		
Animal 3	0,0	47,8	73,9	43,5	47,8	52,2	17,4	8,7	8,7		
Animal 4	0,0	51,9	44,4	22,2	3,7	0,0	0,0	0,0	0,0		
Animal 5	0,0	44,0	20,0	36,0	16,0	20,0	8,0	8,0	8,0		
Animal 6	0,0	47,6	57,1	47,6	14,3	4,8	0,0	0,0	0,0		

**Apêndice XXVI** – Valores de débito cardíaco (DC), frequência cardíaca (FC), pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD), pressão venosa central (PVC), pressão média da artéria pulmonar (PAP), hemoglobina (Hb), saturação de oxigênio na hemoglobina do sangue arterial (SaO<sub>2</sub>), frequência respiratória (f), pressões parciais de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) e dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) no sangue arterial, pH arterial, íon bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), temperatura (T) do sangue na artéria pulmonar e altura de cabeça (ALTC) observados antes (basal), durante a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina (bolus 2,5 mcg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 0,9 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) e butorfanol (bolus 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>; taxa de infusão 0,024 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) e após a interrupção das infusões (recuperação) em um animal do estudo piloto

	Momentos de Avaliação (min)										
	basal	Infusão contínua					Recuperação				
		5	15	30	60	90	15	30	60		
DC (L.min <sup>-1</sup> )	21,42	14,98	18,34	24,45	26,53	20,72	21,65	20,65			
FC (bpm)	36	30	41	38	54	46	45	35			
PAS (mmHg)	164	145	124	146	174	159	152	156			
PAM (mmHg)	125	110	105	113	130	124	121	123			
PAD (mmHg)	104	100	88	105	103	93	73	95			
PVC (mmHg)	18	17	13	20	20	21	20	21			
PAP (mmHg)	36	35	31	33	36	31	37	40			
Hb (g.dL <sup>-1</sup> )	10,5	8,8	7,9	8,9	12,8	10,6	8,6	9,4			
SaO <sub>2</sub> (%)	96,1	95,5	96	97,1	97,7	96,5	95,8	96,1			
f (mpm)	14	12	8	12	16	16	42	60			
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	80,1	77,1	78,4	87,2	98,4	83,5	72,5	79,3			
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	38,4	39,9	41	40,6	39,5	40	42,4	38,8			
pHa	7,45	7,43	7,44	7,48	7,48	7,47	7,45	7,45			

<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol.L<sup>-1</sup>)</b>	26,3	25,7	27	29,1	29	28,6	28,3	26,6
<b>T (°C)</b>	37,5	37,4	37	37,3	37,7	37,8	37,6	37,1
<b>ALTC (cm)</b>	105	75	30	120	120	110	110	105