UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

fmvz - unesp
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Campus de Botucatu

Bruno Massa de Viveiros

Associações Neuroleptoanalgésicas em Equinos

Orientador:

Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Botucatu

2011

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

fmvz - unesp
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Campus de Botucatu

Bruno Massa de Viveiros

Associações Neuroleptoanalgésicas em Equinos

Monografia apresentada ao programa de Graduação em Medicina Veterinária de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Orientador:
Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Botucatu
2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Viveiros, Bruno Massa de.
Associações neuroleptoanalgésicas em equinos / Bruno Massa de Viveiros. – Botucatu : [s.n.], 2011

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Orientador: Francisco José Teixeira Neto
Capes: 50501011

1. Equino. 2. Opióides. 3. Anestesia animal. 4. Neuroleptanestesia.

Palavras-chave: opioide, agentes antipsicóticos, equinos e analgesia, associação

Resumo

A anestesia da espécie equina é um procedimento que envolve maiores riscos, tanto para o paciente quanto para o anestesista, em relação às outras espécies animais . Nessas condições, um protocolo que propicie boa sedação, com acesso e manipulação facilitados ao animal, analgesia suficiente para a realização de procedimentos cirúrgicos, e as menores alterações fisiológicas possíveis seria o ideal.

Como nenhum fármaco atende a todas essas especificações isoladamente, as associações neuroleptoanalgésicas são uma técnica indicada para buscar qualidade e segurança anestésicas, com diminuição das doses dos agentes de escolha e possível redução do custo financeiro em alguns casos.

Essa revisão objetivou listar as associações neuroleptoanalgésicas presentes na literatura, avaliando suas vantagens, desvantagens e aplicações práticas.

Palavras-Chave: Opioide; Agentes Antipsicóticos; Equinos e Analgesia; Associação

Abstract

The equine anesthesia is proven to be a high risk procedure, for both patient and anesthetist, compared to other animal species. In these conditions, a good anesthetic protocol that can deliver sedation, making access and manipulation easier, analgesia fair enough to realize cirurgical procedures, and minimal physiologic changes would be ideal.

Since there aren't any drugs suporting all these qualities, the Neuroleptoanalgesic Associations show themselves as a valuable technique to provide anesthetic quality and safety, possibly diminishing our drug of choice's doses, therefore offering less fisiological changes and easier monetary access in some cases.

This paper objective was to list all these associations found in literature, evaluating their advantages and practical applications.

Keywords: Opioid; Neuroleptics; Equine and analgesia; Association**.**

Sumário

Resumo 2

Abstract 3

1. Introdução 5

2. Revisão de Literatura 6

2.1. Neuroleptoanalgesia 6

2.2. Administração em Aplicação Única 12

2.3. Administração por Infusão Contínua 15

2.4. Administração por Via Epidural 16

3. Discussão 16

4. Conclusão 19

5. Referências bibliograficas 20

1. Introdução

Atualmente, o interesse e demanda por conhecimentos relacionados à analgesia nos animais domésticos é cada vez maior. Seja para o alívio da dor associada à efermidades clínicas, para a prevenção da dor causada por procedimentos cirúrgicos ou para o auxílio à contenção química de qualidade para procedimentos cirúrgicos de pequeno porte (Schatzmann et al. 2001), novas técnicas e associações farmacológicas tem sido experimentadas pelo clínico e anestesista da espécie equina.

O decúbito causado pela anestesia geral produz sérios distúrbios cardiorrespiratórios (Hall et al. 1968; Gillespie et al. 1969; McDonell et al. 1979). O risco de morte e morbidades sérias na espécie equina chega a 1%, contra 0,1% em pequenos animais (Taylor & Clarke. 2007). Consequentemente, procedimentos de diagnóstico clínico e cirúrgico previamente citados, com o animal consciente e em pé devem ser empregados sempre que possível.

Para tais fins, uma grande variedade de agentes tem sido utilizada na espécie equina para produzir contenção química suficiente (Tranquilli & Thurmon, 2007). Os agonistas α2-adrenérgicos, são amplamente utilizados como sedativos. Os fenotiazínicos produzem um estado de sedação e relaxamento no equino. Os opioides agonistas totais de receptores μ são conhecidos como fármacos essenciais no tratamento da dor em todas as espécies mamíferas. Os benzodiazepínicos produzem relaxamento muscular de qualidade, sem efeitos cardiorespiratórios.

Contudo, poucos aliviam a dor sem produzir efeitos adversos que possam limitar sua utilidade clínica, quando utilizados isoladamente. O analgésico ideal deve propiciar boa analgesia e sedação sem efeitos adversos (Kalpravidh et al. 1984).

Para um estado de sedação e analgesia de efeito previsível, com o mínimo de alterações homeostáticas possível, tais fármacos tem sido associados para buscar um sinergismo com diminuição de doses, para minimizar seus possíveis efeitos deletérios.

Nesse contexto, a neuroleptoanalgesia é uma opção de extrema valia, por abranger diferentes grupos de fármacos, suas variadas qualidades e diferentes associações. Em uma análise comparativa dos efeitos produzidos por essas associações, inclusive os adversos, é necessária para que possamos adequar tais associações aos procedimentos clínicos e diagnósticos, desejados por nós Veterinários.

2. Revisão de Literatura

2.1. Neuroleptoanalgesia:

A Neuroleptoanalgesia é um estado de depressão do sistema nervoso central. É produzida pela associação de um tranquilizante neuroléptico (fenotiazínico, butirofenona) ou sedativo (benzodiazepínico) ou ainda um α-2 agonista com um opioide. (Spinoza & Górniak, 1999). Atualmente essa nomenclatura vem caindo em desuso. Os neurolépticos agora são chamados antipsicóticos, e os benzodiazepínicos chamados sedativos/hipnóticos. Essa dificuldade ocorre pois as diferentes classes de sedativos variam muito quanto ao seu efeito e quanto à dose aplicada. Podem ainda ser generalizados apenas como sedativos.

Essa associação tem sido utilizada por médicos veterinários para tornar os equinos mais facilmente "manejáveis" desde 1936 (Amadon & Craig Apud Muir & Skarda, 2007), inclusive antes da introdução do termo para definí-la. A associação de peptidina e acepromazina foi realizada para o tratamento da dor em cólicas na espécie equina (Dodman, 1980) e foi primeiramente utilizada para indução anestésica em 1964 por Marsboom e Mortelmans, sendo aplicada à essa mesma espécie desde 1956 por Martin & Beck. A associação provoca profunda sedação e analgesia, com ou sem perda da indiferença ao ambiente e da resposta à estímulos, e pode ser indicada para procedimentos cirúrgicos rápidos, cesarianas e diagnósticos (Muir & Skarda, 2007).

Quando os opioides são associados aos fármacos sedativos ocorre um sinergismo, levando à analgesia e sedação maiores que aquelas alcançadas pelos fármacos separadamente, Sendo que a profundidade de sedação depende primariamente da eficácia e dose do opioide utilizado (Hall & Clarke, 2001). Outras opiniões ainda, sustentam a idéia de que apenas o grau de sedação é incrementado, sem aumento na eficácia analgésica (Steffey et al. 2002).

Os cuidados no uso da técnica incluem a aplicação prévia do sedativo se possível, para diminuir a incidência de excitação causada pelo opioide (a não ser em opioides de longa latência como a buprenorfina); a precaução com a ataxia que pode ser maior mesmo com doses subanalgésicas de opioides, o que pode levar à decúbito (especialmente ao se associar butorfanol ou metadona) e associações de sedativos de curta duração com opioides de longa duração como a buprenorfina ou morfina em doses altas, podendo levar a comportamento de locomoção após o fim da ação do sedativo. (Hall & Clarke, 2001).

Fármacos utilzados nas associações neuroleptoanalgésicas:

Fenotiazínicos (antipsicóticos ou neurolépticos)

Os fenotiazínicos levam a variados efeitos comportamentais, autonômicos e endócrinos. Seus efeitos comportamentais são mediados pelo bloqueio dos receptores dopaminérgicos D1 e D2 pré e pós sinápticos centrais do sistema límbico, gânglios autônomos e tronco cerebral. Em doses terapêuticas produzem sedação sem efeito hipnótico, perda da consciência ou ataxia o que os torna muito útil em equinos. Em doses altas podem produzir tremor, catalepsia e rigidez também por efeito extrapiramidal, ainda que raramente (Tranquilli & Thurmon, 2007, Spinosa & Górniak 1999).

Segundo Taylor & Clarke (2007) e Doherty & Valverde (2006), apesar de não diminuirem significantemente a dose anestésica intravenosa ou possuírem efeito analgésico, suavisam o processo de indução e recuperação anestésicas, além de diminuírem significantemente a CAM do isofluorano em aproximadamente 30% bem como a dose analgésica opioide. Seu uso isolado produz tranquilização moderada e um aumento na dose pode aumentar o grau de sedação, contudo, ainda com resposta dos animais à estímulos externos. Estes fármacos são biotransformados pelo fígado e excretados pelos rins (Tranquilli & Thurmon 2007).

Seus efeitos cardiovasculares são causados primariamente pelo bloqueio da transmissão α-1 andrenérgica (responsável pelo tônus muscular), o que resulta em hipotensão por vasodilatação periférica, e diminuição do hematócrito por sequestro esplênico. No entanto, essa hipotensão não é clinicamente importante, a não ser em casos de hipotensão severa prévia, onde o uso do fenotiazínico é contra indicado (Hall & Clarke, 2001; Doherty & Valverde, 2006).

A diminuição da temperatura ocorre pelo mesmo mecanismo vasodilatador, somado à depleção de catecolaminas nos centros termorreguladores hipotalâmicos. Exercem ainda efeito antiarrítmico por bloquearem os receptores α-arrítmicos cardíacos. A acepromazina em equinos anestesiados diminúi o risco de parada cardíaca por diminuição da pós-carga vetrícular, consequentemente diminuindo a tensão das paredes do miocárdio (Hall & Clarke, 2001; Tranquilli & Thurmon, 2007). O débito cardíaco permanece inalterado em equinos acordados e hígidos (Doherty & Valverde, 2006).

Os fenotiazínicos podem causar prolapso peniano, com grau e tempo de prolapso dose dependentes e, desta forma, recomendados em garanhões (Tranquilli & Thurmon, 2007).

Possuem ainda efeito anti-espasmódico gastrointestinal e anti-histamínico, por inibição da degranulação mastocitária). Também é o relatado efeito anti-hemético por inibirem os

receptores dopaminérgicos da zona deflagradora, mas tal efeito é irrelevante em equinos (Doherty & Valverde, 2006).

Butirofenonas (Antipsicóticos ou Neurolépticos)

Em cavalos, doses de Azaperone de 0,4 a 0,8 mg/kg IM, podem produzir boa sedação (Aitken & stanford, 1972 Apud Hall & Clarke, 2001). Semelhantes aos fenotiazínicos, com efeitos cardiovasculares e respiratórios mínimos efeito antiemético potente, as butirofenonas seriam um componente interessante da neuroleptoanalgesia em algumas espécies. No entanto, efeitos adversos como alucinação, ataxia e agitação dose dependentes, torma seu uso não recomendado em equinos (Hall & Clarke, 2001).

Benzodiazepínicos (Sedativos)

Os benzodiazepínicos promovem seus efeitos farmacológicos por aumentar a atividade dos neurotransmissores centrais inibitórios (Muir & Skarda, 2007). Ligam-se com alta afinidade aos receptores específicos (BZ) no cérebro, cerebelo e interneurônio da medula espinhal, com aumento da conecção entre o neurotransmissor GABA e seus receptores. Aumentam a frequência de abertura dos canais de cloro, com inibição pós sináptica (GABAa), e causam aumento lento na condução do potássio (GABA b). Dessa forma, diminuem a excitabilidade neuronal por meio da hiperpolarização. Deprimem ainda o sistema límbico, tálamo e hipotálamo, com diminuição do tônus simpático e produção de sedação moderada (Muir & Skarda, 2007). Os BZ muito dificilmente induzem anestesia em animais hígidos. (Tranquilli & Thurmon, 2007, Hall & Clarke, 2001).

Por meio da modulação inibitória central, os BZ diminuem o requerimento de anestésicos subsequentes e o limiar convulsivo, daí serem amplamente empregado em equinos associados à cetamina na indução anestésica, por evitar possíveis alucinações pelo anestésico dissociativo (Hall & Clarke, 2001).

Sua ação nos interneurônios medulares, associada a diminuição da atividade central, produz relaxamento muscular sem, no entanto, causar efeitos cardiovasculares ou respiratórios quando usados em doses terapêuticas (Hall & Clarke, 2001). Esse efeito miorrelaxante pode no entanto causar pânico em equinos adultos, devendo ser utilizado apenas em protocolos de indução anestésica, ou como MPA em potros onde a ataxia não é um problema (Taylor & Clarke, 2007)

Os BZ stimulam o apetite e apresentam baixa toxicidade aos rins e fígado . Sua ação pode ser antagonizada pelo antagonista competitivo flumazenil (0,01 a 0,1 mg/kg IV), entretanto, o custo elevado deste fármaco muitas vezes inviabiliza seu uso.

Agonista α-2 (Sedativos)

Uma classe de sedativos amplamente utilizados na medicina vetrinária (Tranquilli & Thurmon, 2007), os α-2 agonistas produzem sedação, analgesia e miorrelaxamento dose-dependentes confiáveis além de poderem ser imediatamente revertidos por seus antagonistas seletivos.

Produzem sedação por depressão central dose-dependente por estimularem adrenoceptores α-2 pós-sinápticos supra-espinhais na região cerebral do locus ceruleus, também envolvida nos mecanismos da dor (Muir & Skarda, 2007; Pignaton et al. 2011). Os equinos aparentam estar profundamente sedados, no entanto ainda podem escoicear, por reação à estímulos e um aumento da dose não incrementa a sedação (Taylor & Clarke, 2007). Alguns pacientes podem se mostrar refratários à sedação em casos de dor ou estresse, onde o nível de catecolaminas circulantes interferem na atividade inibitória dos α-2 (Tranquilli & Thurmon, 2007).

Sua analgesia é produzida pela modulação supra-espinhal do estímulo nocioceptivo, somada ao estímulo de receptores não adrenérgicos do corno dorsal da medula espinhal. A analgesia é predominantemente visceral e pode, inclusive, ser superior a dos opioides em cavalos e pôneis (Tranquilli & Thurmon, 2007).

Valverde, A (2010). relatou que o pico de sedação e analgesia ocorre em cavalos após 15 min, perdurando por até 20-40 min após a administração de xilazina e 90-120 min após a detomdina, ambos IV (Muir & Skarda, 2007). Baseadas em um efeito sedativo semelhante, doses equipotentes de α-2 agonistas são: 5 a 10 μg /kg de medetomidina, 3.5 μg /kg de dexmedetomidina, 20 to 40 μg /kg de detomidina, 80 a 120 μg/kg de romifidina, 1 mg/kg de xilazina, e 25 μg /kg de clonidina.

Os agonistas α-2 produzem uma série de efeitos cardiovasculares, por isso seu uso deve ser restrito a pacientes hígidos. Existem três tipos de receptores α-2: α-2a que medeiam sedação, analgesia espinhal, bradicardia central e hipotensão; α-2b, que iniciam a onda inicial vasoconstrictora (com possíveis reflexos na coloração de mucosas) e bradicardia reflexa; α-2c, responsáveis pela analgesia espinhal e hipotermia (Tranquilli & Thurmon, 2007). Tais efeitos podem ser seguidos por bloqueios átrio-venticulares de 1º e 2º graus. O débito cardíaco diminúi

30% a 50%, e há depressão dos centros respiratórios centrais e da sensibilidade à aumentos na PaCO2, acarretando em diminuição do volume minuto (Muir & Skarda, 2007).

Outros efeitos adversos da administração dos α-2 incluem aumento da pressão intrauterina no fim da gestação (mais característico em vacas), diminuição da motilidade gastrointestinal, hiperglicemia por inibição da liberação de insulina, sudorese, diurese abundante e redução da CAM dos anestésicos inalatórios (Muir & Skarda, 2007).

Sua ação pode ser revertida pelos antagonistas atipamezole e ioimbina. (Muir & Skarda, 2007)

Opioides:

Os opioides continuam sendo o pilar principal do tratamento efetivo da dor em medicina veterinária. É um grupo versátil de fármacos com extensas aplicações no manejo da dor em pacientes traumatizados, submetidos a procedimentos cirúrgicos ou em condições médicas dolorosas, requerendo terapia de longa duração (Tranquilli & Thurmon, 2007).

O termo opioides se refere a substâncias exógenas que se ligam especificamente a uma variedade de receptores (Muir & Hubbel, 2009). Essa ligação ocorre no cérebro, medula espinhal e órgãos periféricos, mimetizando a ação de moléculas que ocorrem naturalmente no organismo, os peptídeos opioides endógenos (Muir & Skarda, 2007, Tranquilli & Thurmon, 2007). Existem quatro receptores opioides bem caracterizados: mu, kappa, delta e NOP (nocioceptin) caracterizado recentemente (Tranquilli & Thurmon, 2007). O perfil de ação do fármaco varia de acordo com a seletividade e afinidade por um ou mais receptores (Muir & Hubbel, 2009). Existem ainda subtipos para cada receptor, porém pouco estudados (Tranquilli & Thurmon, 2007). Os opioides são classificados em:

- **Agonistas totais (morfina, fentanil, metadona, meperidina e outros):** atuam em receptores μ e κ. Os agonistas totais (puros mu) possuem os efeitos analgésicos mais relevantes.
- **Agonistas-antagonistas e agonistas parciais (butorfanol e nalbufina, buprenorfina):** esse grupo possui fármacos com diferentes perfis de ligação a receptores, com um aspecto em comum: se ligam a receptores μ sem desencadear resposta clínica máxima. Competem com μ, mas exercem seu efeito em k (agonista-antagonista) ou se ligam a receptores μ causando efeito menor que o dos agonistas totais (Agonistas parciais).

- **Antagonistas (Naloxona):** possuem alta afinidade por receptores μ e κ, podendo deslocar os agonistas opioides, se ligarem a seus receptores sem, no entanto, produzirem efeitos clínicos.

Acredita-se que o efeito analgésico desses fármacos deriva de sua inibição da via nocioceptiva ascendente no corno dorsal medular e modulação descendente mesencefálica via medula rostral ventromedial (Muir & Hubbel, 2009).

Seus efeitos comportamentais excitatórios ocorrem pelo aumento da liberação dopaminérgica e sensibilidade dos receptores dopaminérgicos. O uso de doses excessivas pode chegar a causar convulsões, por mecanismo desconhecido, mas reversível pela aplicação de sedativos-hipnóticos (Muir & Hubbel, 2009).

O uso isolado de opioides como anestésicos ou sedativos é controverso e requer mais estudos (Muir & Hubbel, 2009). No entanto, produzem profunda sedação quando associados com doses baixas de sedativos, apesar de causarem pouca sedacao isoladamente. Podem ser utilizados de forma preemptiva, no trans ou no pós anestésico, produzindo analgesia em dose mais baixa que a necessária para sedação por uso isolado ou associados aos sedativos (Muir & Skarda, 2007, Muir & Hubbel, 2009). Eeitos adversos raramente são um problema quando usados da última forma (Taylor & Clarke, 2007).

Os receptores μ em geral mediam a maioria dos efeitos analgésicos clinicamente relevantes, bem como a maioria dos efeitos adversos associados a administracao opioide (Tranquilli & Thurmon, 2007).

Muir & Hubbel (2009), relataram que os efeitos indesejáveis possíveis em equinos incluem: depressão respiratória dose dependente, porém, pouco relevante em animais hígidos, excitação, ataxia, diminuição da motilidade gastrointestinal propulsiva, principalmente após múltiplas aplicações, com efeito mínimo com butorfanol, aumento na atividade locomotora e aumento discreto na temperatura. Não há mudanças hemodinâmicas significativas quando associados à sedativos ou anestésicos, a não ser uma leve hipotensão e bradicardia em animais previamente sedados ou anestesiados, por depressão do SNC e aumento do tônus vagal.

São biotransformados pelo fígado e excretados pelos rins, e seus metabólitos permanecem por longos períodos na corrente sanguínea, tendo potencial cumulativo, sugerindo que o uso repetitivo pode produzir efeitos adversos não esperados (Muir & Hubbel, 2009).

Sua administração pode ser feita pelas vias intra muscular, intravenosa, transdermal (adesivos de fentanil) ou via epidural/subaracnóide.

Os opioides podem ser antagonizados pela aplicação de fármacos como a Naloxona, raramente necessária, mas útil em emergências (Taylor & Clarke, 2007). É importante ressaltar,

no entanto, que o antagonismo também age sobre os opioides endógenos, levando à dor, inquietude e desconforto abdominal em alguns cavalos. Além disso, reverte parcialmente a analgesia produzida por sedativos e anestésicos inalatórios trans-operatórios, podendo causar dor pós operatória e recuperação da higidez prolongada (Muir & Hubbel, 2009).

A falta de previsibilidade e efeitos adversos, como ataxia em doses altas e excitação justificam, portanto, as associações neuroleptoanalgésicas descritas a seguir, já que a analgesia dos opioides, principalmente em doses baixas, é intensificada quando associada aos agentes neurolépticos.

2.2. Administração em aplicação única

A associação de xilazina e morfina já foi, por muitas vezes estudada pelos pesquisadores. Dyson et al. (1987) compararam xilazina e morfina (1,1 e 0,75 mg/kg) com detomidina 30 µg/kg ou xilazina 1,1 mg/kg para lavado bronquio-alveolar em posição quadrupedal, onde os três tratamentos proporcionaram sedação suficiente por até duas horas sem depressão respiratória, no entanto com menor sedação e frequência de BAV de 2o Grau com xilazina e xilazina/morfina e maior ocorrência de excitação com xilazina/morfina, talvez pelo maior tempo de duração da morfina que permanence após o fim da sedação da xilazina (Le Blanc 1991). Para castração em pé a dose de 0,3 a 0,6 é recomendada por Huska (1977). Jochle et al. (1991) utilizaram detomidina na dose de 20 µg/kg e xilazina com morfina, ambas a 0,67 mg/kg, para laparotomia de fêmeas em pé pelo flanco, obtendo incoordenação semelhante, mas analgesia e sedação maiores com a detomidina que, no entanto, foram julgadas satisfatórias para as duas técnicas. Muir et al. (1979) consideraram como melhor analgesia a associação de xilazina 0,66 mg/kg e morfina 0,66 mg sobre a mesma dose de xilazina com morfina 0,12mg/kg.

Geiser et al. (1978) avaliaram as associações de xilazina e butorfanol utilizadas por veterinários a campo e encontraram uma média de 0,54 mg/kg para xilazina e 0,032 mg/kg de butorfanol. Efeitos adversos foram relatados, mas que foram minimizados quando foi administrado o butorfanol 3 a 5 min após a xilazina. A dose indicada foi recomendada para procedimentos cirúrgicos a campo. Rutkowski et al. (1991) compararam os efeitos da xilazina 1,1 mg/kg, associado após dois minutos por butorfanol na dose de 0,035 mg/kg, no fluxo arterial e atividade cecais de 4 cavalos adultos com os efeitos no fluxo e atividade cecais da associação de xilazina na dose se 1,1 mg/kg e solução salina 0,9%. Observou-se que a administração de xilazina diminui o fluxo arterial cecal em cavalos, e a administração de butorfanol não contribuiu para tal diminuição, sugerindo-se a utilização de baixa dose de xilazina + butorfanol em detrimento da dose alta de xilazina. Merritt et al. (1988) observaram diminuição da motilidade

intestinal semelhante em equinos tratados com detomidina 0,0125 mg/kg, xilazina 0,5 mg/kg e a associação de xilazina 0,5 e butorfanol 0,5 mg/kg, sugerindo cuidado no manejo de animais com cólica. Mathews (2002) avaliou a mesma associação em cavalos idosos e observou menor diminuição no débito cardiaco quando utilizada uma dose baixa de xilazina (0,4 mg/kg) associada ao butorfanol (0,002 mg/kg) em relação a dose alta de xilazina (até 1,0 mg/kg).

Brunson et al. (1987) utilizaram o modelo de dolorimetria dental para testar a antinociocepção proporcionada por xilazina 1,1 mg/kg, e sua associação com morfina 0,75 mg/kg, butorfanol 0,04 mg/kg ou nalbufina 0,75 mg/kg. O tempo de retirada da cabeça foi aumentado em todos os tratamentos sem, no entanto, diferença entre eles, o que demonstra ausência de sinergismo analgésico. Apesar disso, a associação com butorfanol foi vantajosa por inibir o andar defensiva do animal devido à dor.

Matthews et al. (1992) compararam protocolos de xilazina com cetamina 1,1 e 2,2 mg/kg, xilazina/tiletamina-zolazepam 1mg/kg, 2 mg/kg e xilazina com cetamina e butorfanol (1,1; 2,2; 0,044 mg/kg respectivamente) em burros a campo. Os resultados demonstraram um período de decúbito de 37 min com o butorfanol e menos tentativas de assumir posição quadrupedal.

Os efeitos sedativos e cardiovasculares de variadas associações de xilazina e opioides foram comparados à associação acepromazina/buprenorfina em pôneis por Nolan e Hall (1984). Os fármacos foram administrados IV nas doses: xilazina 0,7 mg/kg com buprenorfina (0,004 mg/kg), com metadona (0.1 mg/kg) ou com buprenorfina (0,006g/kg) e acepromazina 0,05 mg/kg com buprenorfina 0,006 mg/kg. Do ponto de vista de sedação, as associações com xilazina se mostraram mais eficazes que a acepromazina e não apresentaram diferenças notáveis entre grupos.

Plotka e colaboradores (1987) avaliaram a imobilização de garanhões selvagens, pela utilização de xilazina com etorfina, atropina e acepromazina ou sem a última. Um maior tempo de imobilização e 2º maior de recuperação, proporcionando maior segurança para o manejo dos animais, foi conseguido com a associação de 600 mg de xilazina, 3,5 mg de etorfina e 15 mg de atropina, sem a utilização da acepromazina. Os efeitos do agonista α-2 e do opioide foram revertidos com 3-6 mg de diprenorfina e 20 mg de ioimbina.

Nilsfors et al. (1988) avaliaram os efeitos sedativos e cardiorespiratórios da associação de acepromazina 0,1 mg/kg, xilazina 0,4 mg/kg após 20 minutos e metadona 0,1 mg/kg após 10 minutos após, ambas injetadas via IV. A xilazina e acepromazina produziram depressão cardiovascular, enquanto a metadona diminuiu a frequência respiratória, no entanto em valores ainda não graves. O grau de sedação foi superior ao da acepromazina, da xilazina ou associação

das duas drogas, sugerindo que a metadona contribuiu para a sedação, visto que níveis plasmáticos altos foram encontrados durante as medições.

Pignaton et al. (2011) avaliaram os efeitos antinocioceptivos, cardiorrespiratórios e gastrointestinais da detomidina (0,01 mg/kg) associada ou não à uma dose sub-analgésica de metadona (0,2 mg/kg). Os resultados encontrados mostraram um aumento na antinociocepção em tempo e potencialização da detomidina, sem causar efeitos cardiovasculares e gastrointestinais relevantes.

Os efeitos respiratórios da associação de detomidina 0,01 mg/kg e butorfanol 0,02 mg/kg foram avaliados em cavalos saudáveis ou com DPOC por Lavoie et al. (1996). Resultados semelhantes foram encontrados por Nyman et al. (2005), no entanto, utilizando as doses de detomidina 0,02 mg/kg e butorfanol 0,025 mg/kg, observanda a diminuição da frequência repiratória e PaO2 e aumento na PaCO2 em ambos os grupos, mas com alteração do volume minuto apenas nos animais enfermos. A disparidade V/Q foi evidente, no entanto, sem aumento do shunt intra-pulmonar. Stucki et.al (2005) observaram para a mesma dose de detomidina, o aumento do limiar doloroso como a associação de levometadona na dose de 0,1 mg/kg, em relação à detomidina administrada isoladamente.

Clarke e Paton (1988) compararam o efeito sedativo da detomidina 0,01 mg/kg com a sua associação, na mesma dose, com morfina 0,1 mg/kg, metadona 0,1 mg/kg, meperidina 1,0 mg/kg ou butorfanol 0,05 mg/kg. Concluíram que as associações aumentam a sedação e diminuem a resposta a estímulos externos, e os efeitos mais confiáveis de sedação e ausência de resposta aos estímulos foram produzidos com butorfanol.

Love et al. (2011) compararam a sedação, em cavalos, da detomidina associada ou não a diferentes doses de buprenorfina. Na dose de detomidina 0,01 mg/kg e buprenorfina 0,005 mg/kg obtiveram boa sedação, no entanto semelhante à detomidina isoladamente. Van Dijk et al. (2003) com a a mesma dose de detomidina e a dose de buprenorfina de 0,006 mg/kg, encontraram sedação suficiente para laparotmia em pé de pôneis e por até 80 min em cavalos, com valores normais de pH, PaO2 e PaCO2.

A sedação promovida pela associação de romifidina e butorfanol para procedimentos de diagnóstico e cirurgia a campo foram ivestigados por Brownings et al. (1994). O autor utilizou duas diferentes associação de doses, tendo suscesso nos procedimentos desejados e segurança anestésica, representada por insensibilidade a estímulos táteis e auditivos, pouca ataxia e efeitos cardiovasculares esperados pelos agonistas α-2. A dose recomendada de romifidina foi 0,045 mg/kg e butorfanol 0,017.

De rossi et al. (2009) utilizaram a mesma associação nas doses 0,1 mg/kg de romifidina e 0,005 de butorfanol, obtendo antinociocepção superficial e profunda avaliada por estímulo doloroso de pele e músculos das regiões do pescoço e períneo. A afirmação foi reforçada por Corletto et al. (2005) que acrescentaram a possibilidade da substituição de butrofanol por morfina 0,1 mg/kg proporcionando analgesia e sedação confiáveis e mais eficazes pelas associações em relação à administração de romifidina 0,1 mg/kg isoladamente.

2.3. Administração por infusão contínua

Solano et al. (2009) obtiveram sedação e analgesia confiáveis, com funcão cardiorespiratória estável, sem mudanças significativas no débito cardíaco, para laparotomia exploratória em pé, após a associação de um bolus de medetomidina (0,005 mg/kg) seguida de morfina (0,050 mg/kg), após um intervalo de 10 minutos e incrementadas por infusão contínua (0,005 e 0,03 mg/kg/h respectivamente) 10 minutos após os bolus inicial da associação. A sedação foi suficiente logo após o bolus, mas aumentada e acompanhada de maior ataxia, sem risco de queda, após o início da infusão. As doses de morfina nesse estudo foram consideradas baixas, mas a analgesia foi suficiente com a associação da medetomidina. No entanto, sua eficácia analgésica isolada não foi avaliada, para que a comparação com a antinociocepção produzida pela associação pudesse ser feita.

Já a associação de midazolam-cetamina-medetomidina foi utilizada por Kushiro et al. (2005) para a anestesia de longa duração com sevoflurano de equinos em decúbito lateral e dorsal por 4,5h, levando a mínima depressão cardiovascular avaliadas por débito cardíaco pelo método de termodiluição, FC, PAM e RVS. A infusão contendo 0,8, 40 e 0,05 mg/ml dos fármacos, respectivamente, foi administrada na taxa de 0,025 ml/kg/hr após a MPA com 0,005 mg/kg de medetomidina seguida após 5 minutos por indução com quetamina 2,5 e midazolam 0,04 mg/kg. O Midazolam substituiu o EGG como miorrelaxante de ação central no que seria uma modificação da técnica *triple drip*, com a vantagem de não apresentar um efeito cumulativo tão grande, não apresentar possibilidade de flebite por concentrações maiores de EGG (10%), ser estável do ponto de vista cardiovascular, permitir um volume de infusão menor, totalizando 12,5 kg para aproximadamente 500 kg de peso vivo e facilidade no preparo da solução. A concentração de sevoflurano necessária para manutenção do plano anestésico diminuiu de 2,3 % para 1,7 %.

2.4. Administração por via epidural

A aplicação de detomidina por via epidural em dose semelhante à sistêmica, produziu ataxia e sedação, segundo Valverde et al. (2009). Em dose epidural de 30 a 60 µg/kg, produziu analgesia a partir de 10 a 25 minutos por aproximadamente 2,5 horas (Skarda et al. 1994). Já a dose baixa de detomidina (30 µg) associada à morfina (0,2 mg/kg) produziu analgesia pós operatória satisfatória por 6 a 12 horas após artroscopia da articulação fêmuro-tíbio-patelar (Goodrich et al. 2002), diminuindo a ocorrência de claudicação (Sysel et al. 1996). Além disso, possivelmente minimiza o fenômeno de sensibilização central e as consequências de dor trans-anestésica, como baixa na imunidade, retardo na cicatrização, aumento do risco anestésico (Goodrich et al. 2002).

Uma dose mais baixa de morfina (0,1 mg/kg), por via epidural, também pode ser utilizada para analgesia de membro pélvico e região perineal, no entanto com menor absorção sistêmica e sedação, em relação à administração sistêmica (Valverde et al. 2009).

Fortier e colaboradores (2009) compararam, para o mesmo procedimento de artroscopia, a associação de Buprenorfina (0,05 mg/kg) e detominida (0,15 mg/kg), com morfina (0,2 mg/kg) e detomidina (0,15 mg kg) por via epidural, obtendo resultados semelhantes de analgesia suficiente (ausência de claudicação, micção e defecação normais) por aproximadamente 5 horas. Os animais tratados com buprenorfina mostraram-se mais taquipnéicos mas o autor vincula esse fato não à dor, mas sim às características intrínsecas da buprenorfina após absorção sistêmica. Efeitos adversos relacionados à buprenorfina não foram observados.

3. Discussão

Pode-se verificar que em alguns estudos, como o de Brunson e colaboradores (1987), não se observou sinergismo antinocioceptivo. Steffey et al. (2002) observaram ainda que apenas a sedação é incrementada pela associação opióide-agonista α-2. No entanto, as doses altas de agonistas α-2 utilizadas por esses trabalhos não permitiram avaliar a real vantagem da associação neuroleptoanalgésica, que é a obtenção de sinergismo antinocioceptivo e sedativo com a utilização de doses reduzidas , buscando mínimos efeitos adversos, visto que a maioria deles (como hipotensão e bradicardia) se apresenta de forma dose dependente.

De outra forma, doses menores de agonistas α-2 e opióides, inclusive sub-analgésicas, resultaram em eficácia antinocioceptiva e sedativa observada por outros pesquisadores (Lavoie et al. 1996, Nilsfors et al. 1998, Nyman et al. 2005, Pignaton et al. 2011 e outros). Funções cardiovascular e respiratória e pouca ataxia, com infusões contínuas e associações ambas de doses reduzidas (Kushiro et al. 2005, De Rossi et al. 2009, Solano et al. 2009) e mesmo

analgesia para procedimentos ortopédicos, por via epidural (Sysel et al. 1996, Goodrich et al. 2002, Fortier et al. 2009).

Mais ainda, associações opióide-agonista α-2 "clássicas" como xilazina e morfina, apesar de não apresentar a mesma eficácia que às de fármacos mais novos, foram satisfatoriamente eficientes, lembrando-se de seu custo menor e acessibilidade mais fácil (Jochle et al. 1991).

Infusão Contínua

Fármacos	Bolus	Concentração	Indicação	taxa de infusão	Vantagens	referência
Medetomidina Morfina	0,005/0,05 10 min antes	0,010/0,060 mg/ml	Laparo exploratória	0,5 ml/kg/hr	Função Cardioresp. Estável	Solano et al.
Medetomidina Midazolam Quetamina	0,005/ 0,04/ 2,5 mg/ml	0,8/ 0,4/ 0,05 mg/ml	Anestesia de longa duração	0,025 ml/kg/hr	mínima depressão cardiovascular	Kushiro et al.

Administração Epidural

Fármacos	Doses	Latência	Analgesia	Procedimento	Referência
Detomidina morfina	0,01 0,1	6 a 10 min.	...	Analgesia M.P. e Região Perineal	Valverde et al.
Detomidina morfina	0,03 0,2	6 a 10 min.	6 a 12 h.	Artroscopia	Goodrich et al. Sysel et al.
Detomidina Buprenorfina	0,15 0 05	...	~ 5h.	Artroscopia	Fischer et al.

Administração em Bolus

Fármacos	Doses	Latência	Sedação	Analgesia	Indicação	Vantagens	Desvantagens	Referência
Xilazina Morfina	1,1 e após 5 min. 0,75	3 a 5 min.	1 a 2 h.	...	Contenção para Lavado Bronco-alveolar em estação	Menor frequência de BAV de 2o Grau	Possível excitação/Sedação < detomidina.	Dyson et al. Le Blanc et al.
	1,1 e após 5 min, 0,2 a 0,6				Orquiectomia em estação			Huska et al. Muir et al.
	0,67 / 0,67				Laparotomia e castração em fêmeas em estação			Jochle et al.
Xilazina Butorfanol	0,34 a 0,74 (0,54), 0,007 a 0,057 (0,032) após 3 a 5 minutos	2 a 5 min. 5 a 10 min.	30 a 35 min.	30 a 35 min.	Cirurgias à campo, Manejo de feridas, Endoscopias	Menor alteração do fluxo a.cecal e débito cardíaco	Ataxia	Rutkowski et al. Geiser et al. Le Blanc et al.
	0,4 0,002	reduzida após fim do butorfanol			Sedação de cavalos idosos	Diminuição na dose do butorfanol	Diminuição da Motilidade Intestinal	Merritt et al.
Xilazina Butorfanol Quetamina	1,1 0,044 2,2	até 37 min de decúbito			Imobilização de burros à campo		alterações cardiovasculares esperadas	Matthews et al.
Xilazina Buprenorfina	0,7 0,004	5 min. 6 min.	30 a 40 min.	...	Contenção de pôneis em estação	sedação dispensa a combinação da acepromazina	Protusão peniana parcial	Nolan & Hall
Xilazina Metadona	0,7 0,1	7 a 8 min.	32 a 40 min.	...				
Xilazina Etorfina Atropina	600 mg 3,5 mg 15 mg	...	60 min.	...	Imobilização de garanhões selvagens			Plotka et al.
Acepromazina Xilazina Metadona	0,1 0,4 após 20 min. 0,1 após 10 min.	10 min após 3o	95 min 20-30 65 min	...		Sedação profunda com pico 20 min. pós metadona	Alterações cardiovasculares esperadas. ↓ FR	Nilsfors et al.
Detomidina Metadona	0,01 0,2	5 min.	20 a 30	30 min.	Contenção de equinos em estação	↑ Efeito antinocioceptivo	Alt. Cardiovasc. E G.I. pouco relevantes	Pignaton et al.
Morfina/ Meperidina/ Butorfanol	0,1 1,0 0,05	...	...	...	Sedação de equinos (melhores resultados com butorfanol)			Clarke e Paton
Buprenorfina	0,005 a 0,006	...	80 min. cavalos 30 min pôneis.	...	laparotomia em pôneis	Poucos efeitos na troca de gases		Love et al. Van Dijk et al.
Detomidina Butorfanol/ L-metadona	0,02 0,025 0,1	15 min	75 min.	...	Analgesia e Sedação profunda	Indiferença a estímulos externos. Analgesia > Detomidina	↑PaCO2 ↓PaO2	Taylor et al. Lavoie et al. Stucki et.al
Romifidina Butorfanol	0,045 0,017	1 min	60 min pós Butorf.	...	Pequenas Cirurgias e procedimentos Diagnósticos	Insensibilidade a estímulos táteis e auditivos, sedação com pouca ataxia.	Cardiovasculares esperados por α-2	Browning et al.
Romifidina Butorfanol/ Morfina e ketamina	0,1 0,005 0,1 2,2 (indução)	5 min.	60 min.	30 min.	Orquiectomia a campo	Analgesia e sedação com segurança anestésica		De Rossi et al. Corletto et al.

4. Conclusão

Conclui-se que as associações neuroleptoanalgésicas propiciam efeitos sedativos e antinocioceptivos mais relevantes que os dos fármacos isoladamente, quando comparadas doses baixas de ambos, e podem ser utilizadas em detrimento das doses altas dos mesmos para eficácia anestésica em diferentes procedimentos (Nilsfors et al. 1998, Nyman et al. 2005, Pignaton et al. 2011 e outros). Além disso, sua utilização reduz a incidência e gravidade de efeitos adversos (Geiser et al. 1978), promovendo uma anestesia segura e de grande valia, principalmente para procedimentos à campo ou em animais enfermos (Rutkowski et al. 1991, Lavoie et al. 1996, Mathews et al. 2002). E a gama de diferentes associações permite a escolha das mesmas de acordo com o precedimento necessário.

Mais ainda, associações de novos α-2 agonistas como dexmedetomidina, medetomidina, e opióides devem ser avaliadas para a avaliação de sua eficácia anestésica e benefícios em doses reduzidas, mas as combinações "clássicas" continuam sendo uma boa opção pela sua eficácia observada, custo reduzido, e boa disponibilidade no mercado.

5. Referências bibliográficas

BROWNING A. P., COLLINS J. A. Sedation of horses with romifdine and butorphanol. Vet. Rec. v.134, n.4, p.90-91, 1994.

BRUNSON D.B., MAJORS L.J. Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine xylazine/butorphanol, and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. Am J Vet Res. v.48, n.7, p.1087–91, 1987.

CLARKE K.W, Paton B.S. Combined use of detomidine with opiates in the horse. Equine vet. J. v.20, n.5, p.331-334, 1988.

CLARKE K.W., ENGLAND G.C., GOOSSENS L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine alone and in combination with butorphanol, in the horse. J Vet Anaesth. V.18, n.1, p.25–9, 1991.

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

DE ROSSI R., JORGE T.P., OSSUNA M.R., CARNEIRO R.P.B., ALVES O.D.and ZANENGA N.F. Sedation and Pain Management with Intravenous RomifidineLButorphanol in Standing Horses. Journal of Equine Veterinary Science. v.29, No 2, p. 75-81, 2009.

DOHERTY T., VALVERDE A. Manual of Equine Anesthesia & Analgesia, Oxford: Blackwell Publishing, 2006, cap 11: Pharmacology of drugs used in equine anesthesia. Pag 128-274.

DOHERTY T., VALVERDE A. Manual of Equine Anesthesia & Analgesia, Oxford: Blackwell Publishing, 2006, cap 17: Epidural analgesia and anesthesia. Pag 275-281.

DYSON D.H., PASCOE P.J, VIEL L., STAEMPFLI H., BAIRD J.D., STEVENSON E. Journal of Equine Veterinary Science, v.7, n. 4, p. 211-215, 1987.

FORTIER L.A., FUBINI S.L., NIXON A.J., GOODRICH L.R et al. A comparison of epidural buprenorphine plus detomidine with morphine plus detomidine in horses undergoing bilateral stifle arthroscopy Veterinary Anaesthesia and Analgesia V.36, N.1, p.67–76, 2009.

GEISER D.R., HENTON J.E. Xylazine and Butorphanol: Survey of Field Use in the Horse. Equine Practice, v.10, n.1, p.7-11, 1988.

GILLESPIE J.R., TYLER W.S., HALL L.W. Cardiopulmonary dysfunction in anesthetized, laterally recumbent horses. Am J Vet Res v.30,n.3, p. 61-72, 1969.

GOODRICH L.R., NIXON A.J., FUBINI S.L., et al. Epidural morphine and detomidine decreases postoperative hindlimb lameness in horses after bilateral stifle arthroscopy. Vet Surg v.31, n.3, n.232–9, 2002.

HALL L.W., CLARKE K.W., TRIM C.M. Veterinary Anaesthesia, 10th edition, London: Harcourt Plublishers Limited, 2001, cap. 4: Principles of sedation, analgesia and premedication. Pag. 75-112.

HALL L.W., CLARKE K.W., TRIM C.M. Veterinary Anaesthesia, 10th edition, London: Harcourt Plublishers Limited, 2001, cap. 11: Anaesthesia fo the Horse. Pag. 277-313.

HALL L.W., GILLESPIE J.R., TYLER W.S. Alveolar-arterial oxygen tension differences in anaesthetized horses. Br J Anaesth v.40,n.8, p.560-568, 1968.

HUBBELL J.A. In: TRANQUILLI W.J., THURMON J.C., GRIMM K.A. Lumb & Jones's Veterinary Anesthesia and Analgesia 4th edition, Iowa: Blackwell Publishing. 2007, P. 717-729.

HUSKA G.R. Xylazine-morphine sequence to obtain analgesia in the horse and dog. Can Vet J. v.18, n. 11, p.317, 1977.

JOCHLE W, WOODS G.L., LITTLE T.V., HIUMAN R.B., BALL B.A. Detomidine hydrochloride versus xylazine plus morphine as sedative and analgesic agents for flank laparotomies and ovaryand oviduct removal in standing mares. Journal of Equine Veterinary Science, V. 11, n. 4, p. 225-228, 1991.

KALPRAVIDH M., LUMB W.V., WRIGHT M, et al. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies. Am J Vet Res v.45, n.2, p.217-223, 1984b.

KUSHIRO T., YAMASHITA K., UMAR M.A., MAEHARA S., WAKAIKI S., ABE R., SENO T., TSUKUZI K., IZUMISAWA Y., MUIR W.W. Anesthetic and Cardiovascular Effects of Balanced Anesthesia Using Constant Rate Infusion of Midazolam-Ketamine-Medetomidine wih Inhalation of Oxygen-Sevoflurane (MKM-OS Anesthesia). j. vet. med. sci. v. 67, n.4, p.379-384, 2005.

LAMONT L.A., MATHEWS K.A. In: TRANQUILLI W.J., THURMON J.C., GRIMM K.A. Lumb & Jones's Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4th edition, Iowa: Blackwell Publishing. In2007, P. 241-271.

LAVOIE J.P., PHAN S.T. and BLAIS D. Effects of a combination of detomidine and butorphanol on respiratory function in horses with or without chronic obstructive pulmonary disease. Am J Vet Res v.6, n.5, p.705–709, 1996.

LE BLANC, P.H. Chemical restraint for surgery in the standing horse. Vet Clin North Am Equine Pract, v.7, n.3 , p. 521–533, 1991.

LOVE E. J., TAYLOR P. M., Murrell J., Whay H. R., WATERMAN-PEARSON A. E. Assessment of the sedative effects of buprenorphine administered with 10 µg/kg detomidine in horses. Veterinary Record. v.168, n.14 ,p.168 , 2011.

MAMA K.R., Traditional and non-traditional uses of anesthetic drugs—an update. Vet Clin Equine v.18, n.1, p. 169–179, 2002.

MATTHEWS N. S., TAYLOR T. S., HARTSFIELD S. M., WILLIAMS J.D. A comparison of injectable anaesthetic regimens in Mammoth asses. Equine Veterinary Journal, v.24, n.11, p.37–40, 1992.

MATTHEWS N.S. Anesthetic considerations of the older equine. Vet Clin North Am Equine Pract, v.18, n.3, p.403-9, 2002.

MCDONELL W.N., HALL L.W., JEFFCOTT L.B. Radiographic evidence of impaired pulmonary function in laterally recumbent anaesthetised horses. Equine Vet J. v.11, n.1, p.24-32, 1979.

MERRITT A. M., BURROW J.A., HARTLESS C.S. Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. Am J Vet Res. v. 59, n.5, p.619-23, 1988.

MUIR W.W., HUBBELL J.A.E., BEDNARSKI, R.M., SKARDA R.T. Handbook of Veterinary Anesthesia 4th edition, St. Louis: Mosby, 2007, p. 23-50.

MUIR W.W., HUBBEL A.E. Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy, 2nd Edition, St.Louis: Elsevier, 2009, cap 10: Anxiolytics, Nonopioid Sedative-Analgesic, and Opioid Analgesic. Pag. 185-209.

MUIR W.W., SKARDA R.T., SHEEHAN W.C. Hemodynamic and respiratory effects of xylazine morphine sulfate in horses. Am J Vet Res, v.40, n.10,1417–20, 1979.

N. H. DODMAN. Chemical restraint in the horse. Equine vet. J., v.12, n.4, p.166-170, 1980.
NILSFORS L., KVART C., KALLINGS P. e CARLSTEN J. Cardiorespiratory and sedative effects of a combination of acepromazine, xylazine and methadone in the horse. Equine Vet J, v. 20, n.5 , p.364–367, 1988.

NOLAN A.M., HALL L.W. Papers & Articles Combined use of sedatives and opiates in horses. Veterinary Record v.114, n.3, p.63-67, 1984.

NYMAN G., MARTNELL S., EDNER A., FUNKQUIST P., MORGAN K., HEDENSTIERNA K. Effect of sedation with detomidine and butorphanol on pulmonary gas exchange in the horse. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. V.32, n.2 , p.83-93, 2005.

PIGNATON W. Efeitos antinociceptivos, cardiorrespiratórios e gastrointestinais da detomidina associada ou não à metadona em equino. 2011. 56. Tese (Mestrado/em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista).

PLOTKA E. D., SEAL U. S., EAGLE T. C., ASA C. S., TESTER J. R., SINIFF D. B. Rapid Reversible Immobilization of Feral Stallions using Etorphine Hydrochloride, Xylazine Hydrochloride and Atropine Sulfate. Journal of Wildlife Diseases, v.23, n.3, p. 471-478, 1987.

RUTKOWSKI J.A., EADES S.C., MOORE J.N. Effects of xylazine butorphanol on cecal arterial blood flow, cecal mechanical activity, and systemic hemodynamics in horses. Am J Vet Res v. 52, n. 7, p. 1153–8, 1991.

SCHATZMAN U., ARMBRUSTER S., STUCKI F. et al. Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses. J Vet Med,v.48, n.6, p.337-342, 2001.

SKARDA R.T., MUIR W.W.3rd. Caudal analgesia induced by epidural or subarachnoid administration of detomidine hydrochloride solution in mares. Am J Vet Res v.55, n.5, p.670–80, 1994.

SOLANO A. M., VALVERDE A. *, DESROCHERS A. , NYKAMP S. and L.P. BOURE .Behavioural and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of medetomidine and morphine for sedation during standing laparoscopy in horses. Equine vet. J. v. 41, n.2, p. 153-159, 2009.

SPINOSA H.S., GÓRNIAK S.L., BERNARDI M.M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinaria, segunda edição, Rio de janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. 1999, p. 140-149.

SPINOSA H.S., GÓRNIAK S.L., BERNARDI M.M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinaria, segunda edição, Rio de janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. 1999, p. 85-91.

STEFFEY E.P., BENNETT R.C. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. Vet Clinics of North Amercia Equine Practice. v.18, n.1, p.47–60, 2002.

SYSEL A.M., PLEASANT S.R., & JACOBSON J.D. Efficacy of an epidural combination of morphine and detomidine in alleviating experimentally induced hindlimb lameness in horses. Veterinary Surgery. V.25,n.6 p.511-518, 1996.

TAYLOR P.M., CLARKE K.W. Handbook of Equine Aneaesthesia, 2nd Edition, Philadelphia: Elsevier, 2007, cap.2: Sedation and Premedication. Pag. 17-32

VALVERDE A. Alpha-2 Agonists as Pain Therapy in Horses. Vet Clin Equine v.26, n.3 , p. 515–532, 2010.

VAN DIJK P., LAKVELD D.P., RIJKENHUIZEN A.B., et al. Hormonal, metabolic and physiological effects of laparoscopic surgery using a detomidine-buprenorphine combination in standing horses. Vet Anaesth Analg. v.30, n.2, p.71–9, 2003.